

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Рожковського Ярослава Володимировича на дисертаційну роботу Анісімової Марії Сергіївни «Експериментальне обґрунтування застосування фітокомпозиції на основі сухого екстракту з листя журавлини для лікування метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу», поданої до разової спеціалізованої вченої ради **PhD 8386** при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 – «Фармація. Промислова фармація»

Актуальність теми дисертації. Цукровий діабет (ЦД) – одна з глобальних медико-соціальних і економічних проблем сьогодення. Його лікування потребує комплексного підходу і ґрунтується на застосуванні пероральних гіпоглікемічних засобів, дієтотерапії, інсулінотерапії та фітотерапії. Разом із тим, використання сучасних синтетичних протидіабетичних препаратів нерідко супроводжується розвитком небажаних ефектів: гіпоглікемією та збільшенням маси тіла, шлунково-кишковими розладами, лактат-ацидозом і В12-дефіцитною анемією, затримкою рідини, набряками. Тому актуальним є пошук принципово нових за механізмом дії засобів, здатних знижувати рівень глікемії та інсулінорезистентність, сприяти відновленню інсуліноутворювальної функції підшлункової залози і нівелювати шкідливі для організму прояви оксидативного стресу, що розвивається при ЦД. У цьому відношенні перспективним є дослідження гіпоглікемічної дії лікарських рослин, оскільки фітотерапія залишається невід'ємною частиною профілактики і лікування ЦД та його ускладнень і може бути застосована в разі легкого перебігу хвороби як монотерапія та в поєднанні з дієтотерапією, або відіграє допоміжну роль при використанні таблеткових гіпоглікемічних препаратів чи інсуліну. Фітопрепарати малотоксичні, містять комплекс біологічно активних речовин, що дозволяє одночасно впливати на різні ланки патогенезу ЦД. Встановлення механізмів впливу фітокомпозиції «Фітаргін» на основі сухого екстракту з листя журавлини та амінокислот – L-аргініну, таурину і гліцину на провідні патогенетичні механізми розвитку експериментального метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу з метою обґрунтування доцільності її застосування з лікувальною метою й стало предметом дисертаційного дослідження пошукувача.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Результати роботи, наведені в дисертації, є фрагментом планової НДР Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів (номер держреєстрації 0114U000956).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень,

висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі

Одержані дисертантом результати досліджень та висновки базуються на достатній кількості експериментального матеріалу. Всього в експерименті було використано 357 безпородних щурів та 30 нелінійних мишей. Наукові положення та висновки, сформульовані в науковій роботі, експериментально обґрунтовані та логічно витікають з одержаних результатів. Етапи дослідження є послідовними і виконані відповідно до загальної ідеї роботи. При вирішенні поставлених в дисертації завдань були використані фармакологічні, патофізіологічні, біохімічні, токсикологічні, морфологічні та статистичні методи дослідження. Фактичний матеріал достатньо повно ілюстрований таблицями і рисунками. Сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, а також висока інформативність і адекватність застосованих моделей метаболічного синдрому і ЦД 2-го типу та методів статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення та висновки достовірними та науково обґрунтованими.

Структура і зміст основних положень дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота побудована за класичним принципом та включає анотацію, зміст, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів досліджень, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаної літератури та додатки.

Вступ написаний відповідно до всіх вимог, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Розкрита актуальність проблеми та обґрунтована доцільність досліджень. Мета та завдання роботи сформульовані чітко і логічно викладені.

Перший розділ «Огляд літератури» складається з трьох підрозділів і присвячений аналізу відомих і новітніх даних щодо класифікації, етіології і патогенезу ЦД 2 типу та метаболічного синдрому, а також сучасним підходам і методам їх комплексної фармакологічної корекції. У цьому розділі автор детально надала фармакологічну характеристику різним групам протидіабетичних лікарських засобів, які наразі широко використовуються в клінічній практиці. При цьому у підрозділі 1.3. особлива увага з боку пошукувача була зосереджена на ролі фітотерапії та детальній характеристиці природних біологічно активних речовин та засобів, створених на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС). Їх вирізняє висока ефективність, безпечність, багатопланова фармакодинаміка, добра переносимість, економічна доступність, можливість тривалого амбулаторного лікування. Дисертант обґрунтувала доцільність пошуку та створення нових фітозасобів з антидіабетичною та гіпоглікемічною дією та широким спектром загально метаболічного впливу на організм на основі екстракту з нової лікарської сировини, модифікованої комплексом амінокислот.

В розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» наведений об'єм експериментальних досліджень, виконаних на безпородних щурах та мишах. Досліди проводили відповідно до вимог GLP, методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України та комісії з біоетики НФАУ (протокол № 8 від 15.02.2023 р.).

Сухий етанольний екстракт з листя журавлини великоплідної з додаванням амінокислот отриманий і стандартизований за вмістом гідроксикоричних кислот, флавоноїдів і фенольних сполук на кафедрі фармакогнозії НФАУ. Препаратами порівняння цілком обґрунтовано обрали фітозасіб «Арфазетин», як єдиний рослинний лікарський засіб з доведеною антигіперглікемічною активністю, зареєстрований як лікарський препарат і схвалений для застосування в Україні та синтетичний препарат першого вибору при цукровому діабеті 2 типу метформін. Скринінгові дослідження антигіперглікемічних властивостей здійснювали відповідно до методичних рекомендацій з експериментального вивчення нових гіпоглікемічних засобів. Вибір методів дослідження здійснювали з урахуванням їх адекватності, інформативності та достовірності впровадження. У цілому, автором обрані адекватні поставленим задачам фармакологічні, біохімічні, патофізіологічні, морфологічні, токсикологічні і статистичні методи дослідження, які дозволили у повній мірі досягти поставленої мети дисертаційної роботи.

Розділ 3 дисертаційної роботи присвячений скринінговим дослідженням гіпоглікемічної дії досліджуваної фітокомпозиції та таблеток комбінованого складу «Фітаргін-комбі» в умовах відтворення у нормоглікемічних щурів орального тесту толерантності до глюкози, а також на моделі порушеної толерантності до глюкози, викликаній дексаметазоном. Автор встановила, що гіпоглікемічна дія фітозасобу у нормоглікемічних щурів відсутня, проте на моделі порушеної толерантності до глюкози, викликаній дексаметазоном, найбільш виражені антиглікемічні властивості досліджуваної фітокомпозиції і фітозасобу, створеного на її основі «Фітаргін-комбі» проявлялись в дозі 100 мг/кг, що й обумовило її використання в подальших дослідках. Також у цьому розділі в серії токсикологічних досліджень на мишах дисертант визначила гостру токсичність і наочно показала, що фітозасіб «Фітаргін-комбі» відповідає V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Розділ 4 дисертаційної роботи присвячений вивченню ефективності фітозасобу «Фітаргін-комбі» при відтворенні у тварин експериментального метаболічного синдрому, викликаного високоцукровою дієтою. Автор досліджувала вплив Фітаргіну-комбі у порівнянні з референс-препаратами арфазетином і метформіном на зміни маси тіла, показників вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові, а також баланс інтегральних показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту і показала високу здатність Фітаргіну-комбі коригувати метаболічні зрушення показників вуглеводного і ліпідного обміну, стабілізувати порушення оксидантно-

антиоксидантного балансу в сировотці крові та печінці тварин перевершуючи за цією дією арфазетин та не поступаючись за багатьма показниками перед метформіном. У цьому ж розділі серією морфологічних досліджень підшлункової залози дисертант показала виразну протекторну дію фітозасобу Фітаргін-комбі на морфологічний стан залози та здатність запобігати дистрофічним і некробіотичним змінам, які мають місце при метаболічному синдромі.

В 5 розділі дисертації представлені результати дослідження антидіабетичної дії фітозасобу Фітаргін-комбі на моделі дексаметазон-індукованого ЦД 2 типу. У цьому розділі автор, досліджуючи показники глікозного гомеостазу та NO-синтазної системи показала його здатність в дозі 100 мг/кг суттєво поліпшувати в умовах експериментальної патології чутливість периферичних тканин до дії інсуліну, виявляти антигіперглікемічну дію та стабілізувати вміст оксиду азоту в сировотці крові, перевершуючи за цими показниками препарати порівняння Арфазетин та метформін. Подібний коригуючий вплив Фітаргін-комбі виявив і по відношенню до патологічних зрушень показників ліпідного обміну та оксидантно-антиоксидантного балансу. Зокрема встановлено, що здатність відновлення показників оксидантно-антиоксидантного статусу у фітозасобу Фітаргін-комбі достовірно перевершує ефективність збору Арфазетин та не поступається перед метформіном. У цьому ж розділі дисертації автор підтвердила здатність цього фітозасобу до стабілізації ферментів цитолізу в сироватці крові експериментальних тварин при експериментальному ЦД, що свідчить про його високі гепатопротекторні властивості. Встановлено, що подібні антидіабетичні властивості та здатність зменшувати прояви інсулінорезистентності Фітаргін-комбі виявляв і на моделі цукрового діабету, індукованого введенням стрептозотоцину та нікотинамідом на тлі високожирової дієти. Дуже важливими у цьому розділі є серія експериментів щодо порівняльного впливу досліджуваних препаратів на зміни балансу окисно-відновних процесів та показники перекисного окиснення білків, які дозволили встановити не лише антиокислювальні, але й можливі мембрано- та гістопротекторні властивості Фітаргін-комбі, що й було підтверджено результатами паралельного гістоморфологічного вивчення тканини підшлункової залози та печінки у тварин з ЦД 2 типу. Зокрема показана його більш висока здатність, ніж у препаратів порівняння, зберігати чисельність β -клітин підшлункової залози та природну структуру гепатоцитів в умовах експерименту у тварин.

Розділ 7. «Аналіз та узагальнення результатів дослідження».

У цьому розділі автором професійно та грамотно виконаний аналіз результатів роботи, що дозволило зробити науково обґрунтовані висновки. На основі чітко сформульованих завдань і сучасних методів дослідження дисертанту вдалось досягти мети, яка була поставлена в роботі. Дисертант

встановила, що фітозасіб Фітаргін-комбі в умовно-терапевтичній дозі 100 мг/кг на різних моделях метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу володіє гіпоглікемічною, гіполіпідемічною, антисклеротичною, антиоксидантною, гепатопротекторною, ендотелійпротекторною, гістопротекторною дією стосовно тканин печінки і підшлункової залози, і коригує провідні патогенетичні механізми метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу. Проведені дослідження базуються на достатній кількості експериментального матеріалу, який статистично оброблений, достовірний і не викликає жодних сумнівів. Узагальнені висновки і результати дослідження коректно сформульовані.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше запропоновано використання сухого екстракту листя журавлини, модифікованого амінокислотами, для створення ефективних гіпоглікемічних і антидіабетичних лікарських засобів. Вперше проведений скринінг та встановлена найбільш ефективна доза 100 мг/кг, на основі якої було розроблено комбінований фітозасіб Фітаргін-комбі. Дисертант вперше встановив високі гіпоглікемічні властивості цього фітозасобу в умовах тесту вуглеводного навантаження та на моделях дексаметазон-індукованого та стрептозотоцин-індукованого ЦД 2 типу. Автор вперше дослідила і виявила вплив Фітаргіну-комбі на провідні патогенетичні механізми розвитку метаболічного синдрому та експериментального ЦД 2 типу, Вперше була встановлена здатність цього фітозасобу коригувати дисліпідемію, порушення балансу показників про- та антиоксидантної системи в організмі, зменшувати патологічні зміни з боку ендотелію шляхом корекції вмісту оксиду азоту та запобігати в умовах експериментальної патології структурним змінам печінки і підшлункової залози. Встановлено, що за виразністю лікувального впливу та своєю гістопротекторною дією фітозасіб Фітаргін-комбі перевершує відомий еталонний фітозасіб Арфазетин та не поступається перед метформіном. Дисертантом вперше були проведені дослідження гострої токсичності і встановлено, що фітозасіб належить до V класу токсичності, тобто «практично нетоксичні речовини».

Практичне значення. Результати досліджень експериментально обґрунтовують можливість клінічного застосування Фітаргіну-комбі у якості ефективного фітозасобу для профілактики та лікування метаболічного синдрому та ЦД 2 типу і можуть бути фрагментом документації по його клінічному вивченню, яка надається в ДЕЦ МОЗ України з метою отримання дозволу на клінічні випробовування. З огляду на встановлений широкий спектр загально-метаболічних ефектів Фітаргіну-комбі, результати досліджень дозволяють розширити існуючі традиційні показання до застосування фітозасобів, які містять сировину журавлини. Створення на основі Фітаргіну-комбі нового ефективного вітчизняного протидіабетичного засобу та

обґрунтування його уведення в існуючі схеми фармакотерапії метаболічного синдрому та ЦД 2 типу дозволить підвищити ефективність і безпеку лікування, а також покращити перебіг цих ендокринопатій.

Результати дисертаційної роботи широко впроваджені в науковий та навчальний процес профільних кафедр вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів України.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків в опублікованих працях.

Серед опублікованих у співавторстві праць у дисертації автор надає лише ті положення, розробки та рекомендації, які є результатом особистих досліджень. За темою дисертації опубліковано 12 друкованих робіт, з них 6 статей у фахових журналах, серед них 3 статті у виданнях, що входить до наукової бази Scopus та 6 тез доповідей на конференціях з міжнародною участю.

Академічна доброчесність. Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора, у якому ознак плагіату, компіляції і фальсифікації та інших порушень норм академічної доброчесності не встановлено. Автором дотримано вимоги норм законодавства про авторське право та є всі необхідні посилання на джерела інформації у разі використання тверджень, ідей та даних, які отримані з цих джерел.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертаційної роботи.

Принципових зауважень дисертаційна робота не викликає.

Подекуди зустрічаються технічні орфографічні помилки та стилістично невдалі вислови.

Назви деяких таблиць та їх зміст знаходяться на різних сторінках.

Тим не менш, зазначені в роботі недоліки не впливають на її загальну позитивну оцінку.

У якості наукової дискусії до дисертанта виникли наступні запитання:

1. З огляду на встановлені антигіперглікемічні та антидіабетичні властивості в умовах експериментального метаболічного синдрому та ЦД 2 типу, чи вважає автор можливим застосування Фітаргіну-комбі при цукровому діабеті 1 типу?
2. Чи є відмінності фармакологічних ефектів фітокомпозиції на основі сухого екстракту листа журавлини, модифікованого амінокислотами, та таблетками на їх основі «Фітаргін-комбі»?
3. З огляду на відомі біологічно активні речовини, що входять до складу і за якими був стандартизований цей фітозасіб, на які ще фармакологічні ефекти, окрім вже встановлених, можна очікувати?
4. Чи вважає дисертант при лікуванні ЦД 2 типу доцільним комбіноване застосування Фітаргіну-комбі разом з іншими класичними

протидіабетичними синтетичними лікарськими засобами: глібенкламід, метформін тощо.

Висновок

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Анісімової Марії Сергіївни «Експериментальне обґрунтування застосування фітокомпозиції на основі сухого екстракту з листя журавлини для лікування метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу» є завершеним науковим дослідженням, яке на високому методичному рівні вирішує важливу наукову і прикладну задачу, яка спрямована на підвищення ефективності фармакотерапії метаболічного синдрому і цукрового діабету 2 типу шляхом застосування комбінованого фітозасобу з широким спектром загально-метаболічного впливу на організм, створеного на основі сухого екстракту листя журавлини, модифікованого амінокислотами - Фітаргін-комбі, здатного в умовах експерименту ефективно коригувати провідні патогенетичні механізми цих захворювань.

За актуальністю теми, новизною отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, а також за обсягом досліджень представлена дисертація відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року №44, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація. Промислова фармація».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри загальної і клінічної
фармакології та фармакогнозії

Одеського національного медичного університету МОЗ України

доктор медичних наук, професор

Ярослав РОЖКОВСЬКИЙ