

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора, професора кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету МОЗ України Стоянова Олександра Миколайовича на дисертаційну роботу пошукувача кафедри загальної та клінічної фармакології і фармакогнозії Одеського національного медичного університету Нори Аль-Надаві Джавад «Ніацин – оксіетилідендифосфатогерманат в комплексній корекції проявів ретинопатії (експериментальне дослідження)» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- Медицина

Актуальність теми дисертації

Цукровий діабет (ЦД) є однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності. За близько 30 років кількість хворих на ЦД у світі подвоїлася. Наразі вона перевищує 800 мільйонів (The Lancet, 2024). Визначено, що у період з 1990 по 2022 роки рівень захворюваності на діабет серед дорослих подвоївся з 7% до 14%. Всього кількість хворих сягнула 828 мільйонів, що на 630 мільйонів більше, ніж у 1990-му. У США та Великій Британії найбільше хворих на діабет серед західних країн з високим рівнем доходу – 12,5% і 8,8%.

Існує думка, що відому кількість хворих на ЦД практично у кожній Країні треба помножувати на 2.

На фоні цього зростання кількості хворих особливу занепокоєність викликають ускладнення, пов'язані з діабетом, серед яких найважливішими є неврологічні ускладнення ЦД: ретинопатія, невропатія, а також нефропатія.

Діабетична ретинопатія (ДР) – тяжке судинне ураження ЦНС. Ретинальна ішемія розцінюється як хронічне або гостре порушення мозкового кровообігу. Сітківка – є складовою ЦНС (нейрональна будова, спеціалізовані клітини, гематоретинальний бар'єр та ін.).

Хронічна ішемія мозку призводить до формування мікроаневризм, внутрішньоочних крововиливів, набряку макули та, у прогресуючих випадках, стимулює патологічну неоваскуляризацію, що є характерною рисою проліферативної ДР. Такі зміни можуть спричинити тяжкі ускладнення, включаючи тракційне відшарування сітківки та необоротну втрату зору.

Ознаки ретинопатії виявляються приблизно у 90% пацієнтів із тривалим перебігом ЦД (Cheung N. et al, 2010). Порушення зору є одним з основних інвалідизуючих факторів, а сліпота у хворих на ЦД розвивається у 25 разів частіше, ніж у популяції без діабету.

Основною причиною зниження зору у пацієнтів з непроліферативною ДР є набряк центральної ділянки сітківки (діабетична макулопатія). За даними статистичних звітів ця патологія спостерігається в 10-15% пацієнтів із ЦД. Місцем виходу рідкої частини крові в тканини сітківки є змінені власні судини сітківки. Тривалий, багаторічний набряк викликає необоротну втрату нервових елементів сітківки, приводить до зниження зору. За подібних умов ДР є головною причиною виникнення сліпоти у дорослих пацієнтів в розвинених країнах і реєструється у кожного четвертого пацієнта з діабетом в США.

В Україні інсулінозалежний тип ЦД визначають у 13,6 % пацієнтів, решта хворіє на інсулінонезалежну форму і потребує, крім дієти, лікування пероральними цукрознижувальними препаратами, а частина з них — інсуліном. Згідно даних МОЗ України, захворюваність на ЦД у нашій країні охоплює близько 3 % населення, з яких значна частина потребує інсулінотерапії, але ці дані сьогодні потребують уточнення в бік збільшення наведеного показника. Серед очної патології, яка призводить до сліпоти, ЦД — друга за частотою причина, якій можна запобігти.

Наведені дані свідчать щодо високої актуальності досліджень спрямованих на пошук ефективних фармакологічних засобів корекції проявів діабету, запобігання виникнення його ускладнень, зокрема ДР. Тому обрана тема, яка спирається на попередні досягнення школи академіка НАМН України В.Й. Кресюна щодо ефективності координаційних сполук германію

у відновленні оксидантного гомеостазу організму, гепатопротекторної та імунокоригуючої активності обрана не випадково і забезпечує досягнення мети дослідження, формування нових, більш ефективних підходів щодо фармакологічної корекції ЦД-індукованих системних порушень.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими програмами

Дисертаційне дослідження Нори Аль-Надаві Джавад є частиною науково-дослідних робіт кафедри загальної та клінічної фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України «Комплексне фармакологічне вивчення нових біологічно активних сполук природного та синтетичного походження» (номер державної реєстрації 011U006648, термін виконання 2016-2020 р.р.), а також кафедри фізіології та біофізики ОНМедУ МОЗ України «Підвищення ефективності контролю епілептичної активності застосуванням фармакологічних препаратів та неінвазійного подразнення структур мозку» (номер державної реєстрації 0121114510, термін виконання 2022-2024 р.р.).

Дисертантка є співвиконавцем вказаних науково-дослідних тем.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукове значення отриманих даних полягає у тому, що автором вперше встановлено новий спектр дії сполуки германію з оксиетилідендифосфоновою кислотою - ніацин - оксиетилідендифосфаонатогерманату: $[\text{Ge}(\text{OH}_2(\text{Oedph})) \cdot \text{H}_2\text{O}]$ (МІГУ-4), яке полягає у попередженні та лікуванні виникнення проявів експериментальної ретинопатії, що виявлялось усуненням подовження латентності хвиль викликаних зорових потенціалів, а також хвиль ретинограми, збільшенні їх амплітуди на моделі діабету викликаного застосуванням стрептозотоцину (СТЗ). Доведено, що хронічний епілептичний синдром також дозволяє моделювати прояви ретинопатії, яка попереджається на тлі курсового застосування МІГУ-4. Вперше встановлено, що загальні макроморфологічні та функціональні показники щурів із СТЗ-діабетом не

погіршуються на тлі курсового застосування МІГУ-4 в дозі ED₅₀ (25,0 мг/кг, в/очер).

Вперше визначено особливості проявів оксидантного стресу у щурів із СТЗ-індукованим діабетом на тлі застосування МІГУ-4, встановлено відновлювальну динаміку з боку ЦД-індукованих порушень вмісту малонового діальдегіду, ензимів з антиоксидантною активністю - супероксиддисмутази, каталази глутатіонпероксидази як в тканинах мозку, печінки, сітківки, а також в крові щурів. Також визначено усунення порушень з боку показників ліпідного обміну - вмісту холестерину, триглицеридів, а також ліпопротеїнів високої та низької щільності на тлі застосування МІГУ-4. Важливо зазначити наявність помірного гіпоглікемічного впливу препарату.

Визначено коригуючі ефекти у відношенні до відновлення функціональних показників печінки, а також нейропротекторні впливи у відношенні до нейродегенерації сітківки, індукованої моделюванням хронічного епілептичного синдрому.

Проведено співставлення ефективності застосування МІГУ-4 з препаратами порівняння в якості яких було досліджено ефективність застосування альфа-токоферолу, а також діазепама. Встановлено, що виразність коригуючого впливу МІГУ-4 відповідає такій, яка є характерною для впливу токоферолу дозою 100,0 мг/кг, в/очер.

Вперше визначено, що коригуючі ефекти МІГУ-4 посилюються на тлі сумісного його застосування з препаратом інсуліну, а також α -токоферолу.

Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення отриманих результатів свідчить щодо важливого значення подальшого досліджень германій вмісних координаційних сполук з метою подальшого їх використання в якості препаратів - коректорів ускладнень ЦД зокрема ретинопатії, а також в якості протиепілептичного засобу, що було встановлено автором, в тому числі в якості нейропротектора у

відношенні до втрати нейронів сітківки при хронічному епілептичному синдромі.

Практичне значення дослідження підтверджують сім актів впровадження основних результатів та наукових положень у викладання тем з курсу загальної та клінічної фармакології в ЗВО підпорядкованих МОЗ України.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Робота Нори Аль-Надаві Джавад є самостійним, завершеним науковим дослідженням автора і його особистим внеском у вирішення науково-практичного завдання визначення фармакологічних властивостей ніацин – оксіетилідендифосфатогерманату на моделях ЦД, викликаного застосуванням СТЗ у щурів, ретинопатії як ускладнення ЦД а також ретинопатії за умови відтворення хронічного судомного синдрому.

Обґрунтованість та достовірність отриманих в дослідженні результатів доведена використанням сучасних моделей відповідних патологічних станів, які відрізняються високою інформативністю та відтворюваністю патологічних проявів, ретельним плануванням та виконанням відповідних серій спостережень у відповідності до завдань та мети роботи, застосуванням сучасних методів проведення фармакологічного експерименту, який включає дослідження поведінки, нейрофізіологічних параметрів, біохімічних показників, гістоморфологічних, а також статистичних методів. Автор обґрунтувала завдання та дизайн роботи на основі аналізу сучасних літературних джерел сумісно з керівником роботи, провела дослідження, а також здійснила статистичний аналіз результатів, підготувала ілюстраційний матеріал дисертації.

Таким чином, робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і представлена у вигляді одного тому комп'ютерного тексту загальним обсягом 216 сторінок. Матеріал дисертації викладено традиційно, у

відповідності до чинних вимог і включає анотації англійською та українською мовами, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, який включає 282 найменування.

Вступ висвітлює питання актуальності роботи, містить чітко сформульовану мету дослідження, окремі завдання, матеріал та методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, зв'язок з науково-дослідними роботами ОНМедУ.

Перший розділ роботи присвячений огляду літератури, який включає детальний аналіз як патогенетично обґрунтованого фармакологічного лікування захворювання та його ускладнень, так і властивостей германій-вмісних препаратів. Проведений аналіз свідчить щодо необхідності фокусування на проблемі фармакокорекції одного із найбільш небезпечних ускладнень ЦД, яким є ретинопатія.

Другий розділ матеріалів та методів містить детальний опис експериментальної моделі діабету, викликаного стрептозотоцином, а також моделі хронічного епілептичного синдрому, який також було залучено до вивчення можливостей моделювання ретинопатії. На вказаних моделях автор застосувала нейрофізіологічні та гістоформологічні методи дослідження, довела лікувальну ефективність МІГУ-4 щодо попередження відповідних порушень, характерних для ретинопатії. Також в дослідженні використано низку біохімічних метод, які дозволили верифікувати прояви ретинопатії.

В **третьому розділі** дисертаційного дослідження автором визначено порушення нейрофізіологічних показників - зокрема зростання латентності хвиль зорових викликаних потенціалів (ЗВП), зниження їх амплітуди, що реєстрували через 12 тижнів з моменту застосування стрептозотоцина. Застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) протягом шести тижнів попереджало виникнення зазначених порушень і виразність ефекту перевищувала таку, яку спостерігали під час застосування препарату-

порівняння вітаміну Е дозою 100,0 мг/кг, в/очер). Подібний коригуючий вплив МІГУ-4 - зростання амплітуди та скорочення латентності хвиль спостерігали і у відношенні до діабет- провокованих порушень ретинограми. Причому, виразність ефекту відповідала такій, яку викликало введення діазепама дозою 1,5 мг/кг, в/очер. Застосування МІГУ-4 доза-залежним чином запобігає виникненню нейродегенеративних порушень з боку сітківки у щурів із хронічним епілептичним синдромом. Автором наведені результати відновлення показників тривожності щурів, яку визначали в тесті відкритого поля на тлі відміни курсового застосування діазепама, в той час як відміна МІГУ-4 не супроводжувалась відновленням тривожності.

В четвертому розділі дослідження Нори Аль-Надаві Джавад детально висвітлює результати впливу МІГУ-4, які є коригуючими як у відношенні до СТЗ-викликаної гіперглікемії, порушень споживання їжі та води, вмісту інсуліну крові, так і у відношенні до показників перекісного окиснення ліпідів. Встановлено, що в тканині головного мозку у щурів із СТЗ-діабетом курсове застосування МІГУ-4 в дозі 25,0 мг/кг, в/очер викликало зниження рівня МДА на 61,1% порівняно до такого у щурів із нелікованим діабетом ($P < 0,05$). Активність СОД, КТ та ГПО перевищували відповідні показники у щурів з діабетом ($P < 0,05$). Подібні результати зіставлені за відносними значеннями позитивні терапевтичні впливи спостерігались у відношенні до показники сітківці ока.

Також автор наводить результати щодо зниження в крові вмісту тригліцеридів, та ЛПНЩ, відновлення вмісту альбуміну, зменшення рівня загального білірубіну, холестерину, та збільшення рівня ЛПВЩ на тлі курсового застосування МІГУ-4. Застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг) також знижувало активність АСТ та АЛТ на 70,1% та на 42,3% ($P < 0,05$), активність ЛФ та ЛДГ. Автор наводить результати коригуючого впливу МІГУ-4 на стан ПОЛ мітохондріальної фракції печінки. Коригуючий вплив МІГУ-4 посилювався при поєднаному застосуванні із препаратом інсуліну та вітаміну Е. Коригуючі впливи МІГУ-4 за своєю виразністю відповідали таким, що

спостерігались на тлі застосування інсуліну (3,0 МО/кг, п/ш) та вітаміну Е дозою 100,0 мг/кг), а також посилювали ефективність МІГУ-4 за умови сумісного застосування.

В п'ятому розділі наведені результати аналізу отриманих даних в контексті зіставлені із результатами, описаними на сьогодні в наукових виданнях. Детальний аналіз та обговорення результатів, як окремий розділ роботи, свідчить щодо достатнього опрацювання всіх отриманих в дослідженні результатів щодо впливу МІГУ-4 на системні показники розвитку ЦД, як основної причини розвитку уражень ретини, а також стан тканини мозку, печінки та сітківки за умов моделювання ЦД та відповідного експериментального лікування. Таким чином, отримані результати зіставлені із сучасними науковими даними, висновки обґрунтовані та є у відповідності до поставленої мети та завдань роботи.

Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях.

Всі основні положення дисертаційного дослідження розкрито в опублікованих 15 наукових праць, з числа яких п'ять – одноособові, в тому числі п'ять статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (3 статті індексовані базою даних Scopus, одна з яких одноособова, 2 статті індексовані базою даних Web of Sciences) та 10 тез доповідей на наукових конференціях, форумах та конгресах за фахом дисертації.

Наявність ознак академічного плагіату та порушень академічної доброчесності.

При ретельному аналізі із застосуванням сертифікованого програмного забезпечення ознак плагіату, фактів порушення доброчесності дисертанткою не виявлено. Дисертант коректно цитує наукові праці, враховує чинні вимоги щодо захисту прав авторів на інтелектуальну власність.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практичній діяльності

Отримані результати можуть бути використані в фармакологічних дослідженнях, включаючи клінічну апробацію, з метою визначення можливостей МІГУ-4 включення до арсеналу препаратів - ретинопротекторів.

Наукові та теоретичні положення дисертації доцільно використовувати в навчальному процесі у закладах вищої медичної освіти.

Принципових зауважень щодо змісту, оформлення та стилю дисертаційної роботи немає. Структура відповідають вимогам МОН. Із зауважень можна відмітити, що робота містить незначну кількість орфографічних помилок.

Зауваження не впливають на науковий рівень дисертаційної роботи. Проте є питання, які носять дискусійний характер та не зменшують її теоретичне та практичне значення.

В процесі рецензування виникли наступні запитання до дисертанта:

1. Зважаючи на тривалі терміни спостереження щурів із модельованим діабетом - до 12 тижнів, чи всі щури демонстрували співставну динаміку погіршення стану і чи не застосовувались додаткові критерії виключення щурів із спостереження?

2. Як можливо інтерпретувати порушення ліпідного обміну при ЦД і яким є співвідношення цих порушень до ретинопатії як ускладнення цукрового діабету?

3. Чи вираховували Ви коефіцієнти кореляції між окремими показниками порушення ліпідного обміну та іншими показниками, які були інформативними щодо розвитку діабету.

4. Приємно зазначити, що сучасні новітні публікації підтверджують Ваші результати щодо ефективності германій-вміщуючих координаційних сполук в лікуванні цукрового діабету. Зокрема це стосується роботи 2024 року Azul L et al. (2024); doi: 10.3390/ijms25158328.

Автори роблять акцент на впливі на ендотеліальні клітини. У зв'язку з цим, як Ваші результати можливо інтерпретувати залежно від ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті?

Висновок.

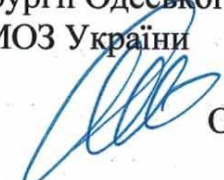
Дисертаційна робота пошукувача кафедри загальної та клінічної фармакології і фармакогнозії Нори Аль-Надаві Джавад на тему «Ніацин – оксіетилідендифосфаонатогерманат в комплексній корекції проявів ретинопатії (експериментальне дослідження)», є завершеною науковою роботою, яке дозволяє визначити германій-вмісну координаційну сполуку в якості ефективного фармакологічного засобу попередження виникнення ускладнень ЦД, зокрема ретинопатії, а також значного покращення системних метаболічних показників, забезпечити гепатопротекторний ефект покращення функції печінки. Крім того, визначений спектр ефективності досліджуваної сполуки окреслює шляхи подальшого цілеспрямованого синтезу більш ефективних германій - вмісних сполук. В дослідженні автором використано сучасні новітні, досконалі та надійні методи дослідження, проведено належний статистичний аналіз отриманих результатів, поставлені в роботі завдання вирішені а мета роботи досягнена, висновки обґрунтовані та достовірні.

Таким чином, дисертаційна робота Нори Аль-Надаві Джавад, що подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, що має наукову новизну і перспективу подальшого використання на шляху удосконалення засобів контролю як проявів цукрового діабету, так і його ускладнень, зокрема ретинопатії, а також інших форм ретинопатії та підвищення ефективності ефективних координаційних сполук германію з антидіабетичною, ретинопротекторною, а також гепатопротекторною активністю.

Виходячи з вищезазначеного, дисертаційна робота Нори Аль-Надаві Джавад повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 6-8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України за №44 від 12.01.2022 р., а також вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 із змінами відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент:

професор кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету МОЗ України
Заслужений винахідник України,
доктор медичних наук, професор

 Олександр СТОЯНОВ

Підпис професора О.М. Стоянова засвідчую:
Вчений секретар Одеського національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

 Петро АНТОНЕНКО

