

## РЕЦЕНЗІЯ

доктора фармацевтичних наук, професора,  
завідувачки кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення  
кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного  
університету Міщенко Оксани Яківни  
на дисертацію Гаврилова Ігната Олександровича за темою  
«Експериментальне дослідження психотропних властивостей нового  
нонапептиду – фрагмента нейропептиду Y»  
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань – 22 «Охорона  
здоров'я», за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

**Актуальність обраної теми дисертації.** За прогнозами фахівців найближчим часом психічні розлади увійдуть до першої п'ятірки хвороб, які лідуватимуть за кількістю людських працевтрат, пов'язаних з цими захворюваннями. Психічні розлади обженуть у цьому плані навіть серцево-судинні захворювання, які нині традиційно тримають пальму першості у структурі захворювання населення земної кулі. Вже котрий рік поспіль Україна займає перше місце за кількістю психічних розладів у Європі. Крім того, у кожній третій людині, яка перехворіла на коронавірус, протягом наступних півроку виявляють психічні розлади чи порушення в роботі мозку.

Важливо зазначити, що проблеми із психічним здоров'ям також опосередковано збільшують кількість додаткових смертей. Так, вони можуть підвищувати ризик негараздів із фізичним здоров'ям, зокрема через травми, нездоровий спосіб життя (наприклад, куріння, незбалансоване харчування, відсутність фізичної активності, ожиріння), небажання чи неможливість звернутися по відповідні послуги в систему охорони здоров'я та недотримання схеми медикаментозного лікування.

За підрахунками, близько 80% передчасних смертей серед осіб із психічними розладами спричинено фізичними недугами, особливо захворюваннями серцево-судинної системи. Дослідження показують, що: тяжка депресія є задокументованим фактором ризику ішемічної хвороби серця; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) пов'язаний із підвищеним рівнем смертності у зв'язку з ішемічною хворобою серця, пухлинами та навмисними і випадковими травмами.

Найважливіше, що втрачає людина через нервово-психічні розлади – це працездатність. Інвалідизація від психічних захворювань вийшла на друге місце серед інших захворювань. Наразі багато людей живе в умовах гуманіта-

рно надзвичайних ситуацій, таких як регіональні конфлікти, війни, стихійні лиха та епідемії. Насильство, бідність, приниження і відчуття непотрібності, можуть посилити ризик розвитку проблем психічного здоров'я. Фахівці помітили, що з кожним роком все більше дітей – представників цифрового покоління, страждають розладом уваги, втратою пам'яті, низьким рівнем самоконтролю, когнітивними порушеннями, пригніченістю і депресією, яка доволі часто закінчується трагедією.

Отже, розповсюдженість нервово-психічних розладів в загальній популяції значна, причини та фактори її розвитку багаточисельні, що визначає медико-соціальну та економічну значущість цієї патології. Все це, в свою чергу, визначає складність підходів терапії цих порушень та вибір лікарських препаратів. Тому удосконалення методів терапії нервово-психічні розлади, є досить важливою, оскільки дозволяє поліпшити якість життя таких пацієнтів.

У зв'язку з цим, пошук нових ефективних та безпечних препаратів, здатних коригувати нервово-психічні розлади, що виникли, є актуальним науковим завданням. Перспективними в цьому плані є нові препарати нанопептидів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету МОЗ України «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956; термін виконання НДР: 2014-2023 рр.).

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Положення дисертаційної роботи ґрунтуються на результатах експериментів, виконаних на 316 білих рандомбредних мишах обох статей та 120 білих рандомбредних щурах обох статей. Формування експериментальних груп, відбір тварин, підбір методик обґрунтовані, відповідають поставленим меті та завданням. Кількість тварин є достатньою для обґрунтування результатів та підтвердження їх достовірності. У процесі роботи здобувачем використано адекватні фармакологічні, біохімічні та статистичні методи дослідження. Цифрові дані оброблені методами варіаційної статистики, що дозволяють вважати наукові положення і висновки обґрунтованими. Наукова робота виконана на сучасному науково-методичному рівні у відповідності до положень з біоетики, що підтверджено комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол № 3 від 20 березня 2019 р.). Отримані дисертантом результати достатньо оприлюднені в матеріалах наукових форумів та наукових ви-

даннях.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі уперше досліджено психотропні властивості нового нонапептиду, що є модифікованим фрагментом кінцевої ділянки нейропептиду Y, а саме анксиолітичні, ноотропні, антидепресантні та актопротекторні. Вперше встановлено рецепторні та біохімічні механізми дії нонапептиду NP9, а саме участь бензодіазепінових рецепторів; здатність підвищувати вміст глутамату та аспартату й знижувати вміст гліцину та ГАМК у гомогенаті головного мозку мишей. Уперше встановлена здатність нонапептиду взаємодіяти зі сполуками збуджувального та пригнічувального типу дії. Вперше досліджена гостра токсичність нонапептиду NP9.

Новизна проведених досліджень захищена 1 патентом України на рисну модель.

**Практичне значення одержаних результатів.**

Робота є експериментальним дослідженням, результатами якого обґрунтовано доцільність створення нового лікарського засобу на основі оригінального нонапептиду – модифікованого аналога кінцевої ділянки нейропептиду Y, для фармакорекції тривожних, депресивних і когнітивних розладів шляхом інтраназального застосування зазначеного нонапептиду,

Дисертантом запропоновано нові перспективи впровадження досліджуваного нонапептиду, що відображено в інформаційному листі МОЗ України: «Інноваційні перспективи впровадження у медичну практику нонапептиду з інтраназальним шляхом застосування як сполуки, що має ноотропну, анксиолітичну, антидепресивну та актопротекторну активність» (видано за №40–2021 від 22.12.2020 р.).

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес на 4 профільних кафедрах ВНЗ України. Апробація результатів роботи проведена на 10 наукових форумах різного рівня.

**Основний зміст дисертації та його оцінка.** Дисертаційна робота Гаврилова Ігната Олександровича структурована у відповідності до вимог МОН України. Вона складається зі вступу, анотацій українською та англійською мовами, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи досліджень», трьох розділів власних експериментальних досліджень, розділу «Аналізу та узагальнення результатів дослідження», висновків, списку використаних джерел літератури та додатків.

Анотація оформлена згідно з чинними вимогами.

У вступі викладено актуальність наукового напрямку, мета і завдання, наукова новизна і практична значущість отриманих результатів та описано особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об'єм і структура.

*Огляд літератури* складається з трьох підрозділів, перший та другий з яких мають по два підпідрозділи. Розділ написаний на високому науково-методичному рівні з критичним аналізом сучасних джерел наукової літератури та висновками.

Перший підрозділ висвітлює сучасні аспекти фармацевтичного ринку пептидних препаратів для лікування захворювань центральної нервової системи, а саме висвітлює економічну складову ринку пептидних препаратів та характеризує пептидні препарати як засоби для лікування захворювань ЦНС.

У другому підрозділі автор висвітлює фізіологічні та фармакологічні властивості нейропептиду Y.

У третьому підрозділі огляду літератури автор теоретично обґрунтовує доцільність розробки нового пептидергічного препарату на основі NPY, як сполуки, що здатна впливати на систему NPY.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» наведені характеристика експериментальних тварин, використаних сполук та препаратів порівняння, використаних експериментальних моделей та методи статистичної обробки даних.

Результати власних досліджень автором наведені у 5 розділах.

У *третьому розділі* дисертації наведено результати дослідження нонапептиду NP9 на наявність анксиолітичних властивостей. У тестах «Відкрите поле» та «Піднесений хрестоподібний лабіринт» на щурах дисертантом були встановлені анксиолітичні властивості у нонапептиду NP9 за інтраназального шляху введення, що мали дозозалежний характер: були помірними в дозі 0,05 мг/кг, і виразними в дозі 0,1 мг/кг. Показано, що анксиолітична дія реалізується активацією орієнтовно-дослідницьких поведінкових реакцій без седації, що є відмінним від дії більшості транквілізаторів. Поглиблене дослідження на жорсткій моделі конфліктної ситуації за Vogel на щурах підтвердило наявність анксиолітичних властивостей, що характеризуються збільшенням кількості караних спроб взяття води. За виразністю ефекту NP9 не поступався бензодіазепіновому анксиолітику гідазепаму. Ці отримані результати обґрунтували подальші дослідження пептиду.

*Четвертий розділ* автор присвятив вивченню ноотропних та антигіпоксичних властивостей. Ноотропна дія нонапептиду NP9 була досліджена у тесті «Умовний рефлекс пасивного уникнення» в мишей, також був досліджений вплив на фази пам'яті в мишей, на когнітивні функції в стресових умовах тесту екстраполяційного вивільнення в щурів, вплив на просторову пам'ять та навчання у щурів. Дослідження антигіпоксичних властивостей нонапептиду NP9 проведено на моделі нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією у щурів.

Було показано, що нонапептид NP9 за інтраназального введення в інтервалі доз 0,04–0,4 мг/кг поліпшував пам'ять в інтактних мишей у тесті «Умовний рефлекс пасивного уникнення». На тлі скополамін-індукованої амнезії введення NP9 дозою 0,04 мг/кг перед навчанням покращувало запам'ятовування, позитивно впливаючи на I фазу пам'яті – набуття та первинну обробку інформації. Введення NP9 після навчання, яке характеризує вплив на II фазу пам'яті, прискорювало згасання негативного досвіду навчання (електробольового подразнення), що характеризувалося зниженням латентного часу переходу в темний відсік. Введення сполуки перед перевіркою умовного рефлексу, що характеризує III фазу пам'яті, не впливало на процеси відтворення пам'яті. Результати тесту екстраполяційного вивільнення показали здатність NP9 поліпшувати когнітивні функції тварин в умовах гострої стресової ситуації в аверсивному середовищі: 100 % тварин досягало критерію навченості, а результати тесту водний лабіринт Морріса показали, що нонапептид NP9 дозою 0,02 мг/кг як і препарат порівняння суттєво покращували збереження пам'яті у щурів. Поліпшення навчання та просторової пам'яті під впливом пептиду NP9 було за деякими параметрами краще, ніж на тлі референтного ноотропу. Антигіпоксичну дію нонапептид NP9 не виявляв. Ці результати вказують, що нонапептид NP9 є перспективним засобом для подальшого вивчення як препарат для лікування когнітивних порушень та посттравматичного стресового розладу.

*П'ятий розділ* присвячений дослідженню спектру психотропних властивостей нонапептиду NP9: зокрема антидепресантних, впливу на фізичну витривалість у мишей, а також його взаємодії зі сполуками збуджувального та пригнічувального типу дії.

Встановлено, що у тесті «Підвішування за хвіст» на мишах нонапептид NP9 за інтраназального введення в діапазоні доз 0,04-0,4 мг/кг виявляв дозозалежний антидепресантний вплив, про що свідчило збільшення латентного часу іммобілізації. На моделі резерпін-індукованої депресії у щурів антидеп-

ресантний ефект нонапептиду NP9 практично не спостерігався. Автор робить висновок про слабку антидепресантну активність пептиду NP9, яка може бути корисним доповненням встановленої виразної анксиолітичної та ноотропної дії.

У тесті плавання мишей до виснаження з навантаженням нонапептид NP9 дозою 0,2 мг/кг і/н виразно підвищував фізичну витривалість у 2,5 разу, що було вище за препарат порівняння.

Показано, що нонапептид NP9 не взаємодіє зі сполуками (пентилентетразол та тіосемікарбазид), які збуджують ЦНС, та не виявляє впливу на депримуєчу дію етанолу, проте пришвидшує входження та збільшує тривалість тіопенталового наркозу, що може вказувати на його ГАМК–позитивні властивості. Ці результати вказують, що пептид NP9 не виявляє небезпечних взаємодій зі сполуками, що збуджують або пригнічують ЦНС.

У шостому розділі дисертант наводить результати вивчення рецепторних та нейрохімічних механізмів психотропної дії нонапептиду NP9, а саме рецепторних механізмів анксиолітичної дії та впливу на вміст нейроактивних амінокислот у головному мозку.

За результатами цього дослідження автор робить висновок про долученість бензодіазепінових рецепторів до реалізації анксиолітичного ефекту NP9, оскільки селективний антагоніст бензодіазепінових рецепторів флумазеніл усуває анксиолітичний ефект NP9.

Також було показано, що триденне інтраназальне введення NP9 підвищувало вміст глутамату та аспартату, а також знижувало вміст гліцину та ГАМК у гомогенаті головного мозку мишей без птології, що може свідчити про аміноацидергічну складову біохімічних механізмів дії NP9.

У сьомому розділі наведені результати дослідження гострої токсичності нонапептиду NP9, за якими автор робить висновок про те, що сполуку можна віднести до малотоксичних (IV клас за класифікацією Hodge та Sterner), а, отже, безпечних речовин, оскільки за умови двох шляхів введення в дозах 5000 мг/кг внутрішньошлунково та 1000 мг/кг внутрішньоочеревино летальності тварин не було.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» обговорення результатів проведено логічно з висвітлення проблеми психічно-нервових розладів і ролі нейропептиду Y в їх лікуванні, проаналізовано та зіставлено одержані у різних розділах результати. Автор вміло залучає для обговорення і аргументації отриманих результатів та зроблених висновків су-

часні дані наукової літератури, що дало можливість зробити всебічний і глибокий аналіз отриманих результатів.

Автором сформульовано вісім загальних висновків, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження, логічно витікають з отриманих результатів і обґрунтовані та аргументовані статистичним аналізом, що характеризує високий методичний рівень та завершеність роботи.

Список літератури оформлений згідно з чинними вимогами, містить 239 посилань (24 – кирилицею, 215 – латиницею), що свідчить про широту проведеного автором літературного пошуку та аналізу сучасного стану досліджуваної проблеми.

**Повнота викладу наукових положень дисертації в наукових працях.** Основні положення дисертаційної роботи викладені у 20 наукових працях, зокрема у 8 статтях (із них 2 опубліковані у виданні Scopus, 1 – у зарубіжному фаховому виданні), 1 патенті України на корисну модель, 10 тезах доповідей, 1 інформаційному листі.

Публікації висвітлюють усі розділи дисертаційної роботи.

Істотні недоліки в дисертаційній роботі не виявлені. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення.

У результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити зауваження:

1. Зустрічаються поодинокі технічні граматичні помилки (на стор.18, 75 антигіпоксичих замість антигіпоксичних, на стор.75 дозозалежно замість дозозалежно, показники тривожність замість показники тривожності).

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Чому в дослідженні були використані різні дози нонапептиду NP9?
2. Що Вам відомо про алергізуючі властивості існуючих препаратів нейропептидів? Чи плануєте дослідити можливу алергізуючу дію досліджуваної сполуки?
3. Який механізм ноотропної дії нонапептиду NP9 Ви можете припустити?

**Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України**

Дисертаційна робота Гаврилова Ігната Олександровича за темою: «Експериментальне дослідження психотропних властивостей нового нонапептиду – фрагмента нейропептиду Y» є завершеним науковим дослідженням і за актуальністю, новизною, практичною значущістю отриманих результатів, ступенем обґрунтованості висновків відповідає вимогам Порядку

дження 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 Гаврилов Ігнат Олександрович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент,  
зав. кафедри клінічної фармакології  
Інституту підвищення кваліфікації  
спеціалістів фармації Національного  
фармацевтичного університету,  
д. фарм. н., проф.



Міщенко О. Я.

*Свідчення Рецензентом О. Я. Міщенко  
зав. кафедри клінічної фармакології  
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету*

