

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

**Кириченко Інни Володимирівни**

за темою «**Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей екстракту з трави маруни дівочої**»,

яку подано до спеціалізованої Вченої ради ДФ 64.605.071 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, що утворена наказом

від 06.11.2023 р. № 107-Адм. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

**Актуальність теми дисертації.** Запальні захворювання, включаючи різні типи ревматичних захворювань, є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Запалення відіграє провідну роль у більшості гострих, а також хронічних виснажливих хвороб і є головною причиною захворюваності на сьогодні. Однак у випадку надмірного та/або тривалого запалення можливим є значне пошкодження тканин та дисфункція органів. У разі хронізації процесу, запалення призводить до розвитку ревматоїдного артриту, діабету, раку, хвороби Альцгеймера та атеросклерозу, а також легеневих, аутоімунних та серцево-судинних захворювань. Світова медична спільнота вважає хронічні запальні захворювання найбільшою загрозою для здоров'я людини та найпоширенішою причиною інвалідизації та смерті у світі. Хронічний больовий синдром, який супроводжує прогресування запальних захворювань також значно знижує якість життя хворих. Під час перебігу запалення залучає складну мережу медіаторів, різноманітні клітини і реалізується кількома шляхами.

Сучасна терапія запальних захворювань включає традиційно базисну та симптоматичну терапію для усунення запалення та зняття больового синдрому. До засобів вибору відносять стероїдні та нестероїдні протизапальні засоби. Але

постійне вживання цих препаратів викликає серйозні побічні ефекти, такі як шлунково-кишкові, серцево-судинні, ниркові порушення тощо.

Враховуючи вищесказане, існує величезна потреба пошуку нових більш безпечних протизапальних засобів. Розробка таких препаратів, отриманих із природних джерел, є раціональною та продуктивною стратегією лікування запальних захворювань, а рослини є перспективними та цікавими джерелами для створення нових засобів з протизапальною та аналгетичною активністю.

Перспективною, з цієї точки зору, можна вважати траву маруни дівочої (*Tanacetum arthenium* L.), яка виявляє кардіотонічний, антипіретичний, спазмолітичний та антиоксидантний ефекти, а також за рахунок наявності сесквітерпенових лактонів та фенольних сполук чинить антимигренозний та протизапальний вплив.

Таким чином, дисертаційна робота Кириченко І. В., метою якої є дослідити фармакологічну (протизапальну та аналгетичну) активність екстрактів з трави маруни дівочої та експериментально обґрунтувати доцільність застосування гідрофільного екстракту (ГЕМД) як ефективного та безпечного протизапального засобу, є актуальною та має науково-практичне значення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертацію виконано за планом затвердженої МОЗ України науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету “Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів” (номер держреєстрації 0103U000478), в якій дисертант є співвиконавцем.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі уперше експериментально доведено, що ГЕМД є безпечною рослинною субстанцією для створення нових лікарських засобів з виразними аналгетичними та протизапальними властивостями і відсутнім пошкоджуючим впливом на стан слизової оболонки шлунка.

Встановлено анальгетичну активність ліпофільного (ЛЕМД) та гідрофільного (ГЕМД) екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium L.*) в тесті «Гаряча пластина» та на моделі «Оцтовокислі корчі» (достовірне зниження кількості корчів в 3,2 і в 2,9 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно під впливом ГЕМД і ЛЕМД порівняно з контролем). Уперше встановлено виразний протизапальний ефект ГЕМД на моделі зимозанового набряку (відповідно 36,6; 30,6; 33,1; 39,2% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку), за виразністю якого він не поступався препаратам порівняння інгібітору ліпоксигенази кверцетину (відповідно 34,0; 29,5; 21,0; 15,4% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку) та НПЗЗ диклофенаку натрію (відповідно 44,6; 50,3; 47,5; 51,1% на 0,5; 1; 2; 3 год. набряку), що зумовило його подальший вибір як перспективного для подальших досліджень.

Розширено дані про протизапальні властивості ГЕМД на моделях карагенінового (відповідно 71,0; 66,7; 73,2; 78,3 та 11,3% на 0,5; 1; 2; 3 та 4 год. набряку) та гістамінового набряків (відповідно 57,8; 51,8; 49,1% на 0,5; 1; 1,5 год. набряку). Встановлено, що за виразністю протизапальної дії на моделях карагенінового та гістамінового набряків ГЕМД не поступається ефективності диклофенаку натрію та кверцетину. Отримані дані щодо виразності протизапальної дії ГЕМД на різних моделях запалення свідчать про його гальмівний вплив як на медіатори ранньої фази запального процесу: гістамін, серотонін, кінініни, 24 лейкотрієни, так і пізньої: ПГ, оксид азоту.

Уперше експериментально доведена ефективність ГЕМД на моделі ад'ювантного артриту за виявленням виразної протизапальної дії (зниження величини набряку, починаючи з 10 доби і до кінця експерименту на рівні 32 %), зниженням маркерів запалення: С-реактивного білку (відповідно  $17,33 \pm 2,11$  проти  $34,67 \pm 3,71$  г/л ( $p < 0,05$ ) на 14 добу,  $14,67 \pm 2,47$  проти  $32,0 \pm 4,00$  г/л ( $p < 0,05$ ) на 28 добу), а також вмісту маркерів деструкції суглобової тканини: сіалових кислот ( $2,18 \pm 0,06$  проти  $4,05 \pm 0,15$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) та лужної

фосфатази до рівня інтактних тварин ( $3,04 \pm 0,17$  проти  $5,63 \pm 0,21$  мккат/л,  $p < 0,05$ ).

Гістологічно доведено протективний вплив ГЕМД на стан суглобового хряща (зниження кількості тварин із деструкцією суглобового хряща у 2,6 рази порівняно з контрольною патологією ( $p < 0,05$ )) та здатність гальмувати запальний процес у синовіальній оболонці та періартикулярних тканинах (зниження кількості тварин із вираженим запальним процесом у синовіальній оболонці та періартикулярних тканинах у 3 рази ( $p < 0,05$ )). Показано, що за ефективністю на моделі АДА ГЕМД не поступається препарату порівняння диклофенаку натрія.

Уперше показано, що у механізмі протизапальної дії ГЕМД важлива роль належить імунокоригувальним властивостям (зниження вмісту прозапальних цитокінів: ІЛ- $1\beta$  – у 1,8 разу ( $p < 0,05$ ), ФНП- $\alpha$  – у 2,2 разу ( $p < 0,05$ ) та підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 в 1,6 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною патологією), та зниження рівня циркулюючих імунних комплексів в 1,6 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною патологією.

Розширено уявлення щодо тосикодинаміки ГЕМД: відсутність подразливої дії на слизову оболонку шлунка та впливу на виділення шлункового соку та його фракційний склад та наявність гастропротективних властивостей (зниження ступеню виразкового пошкодження шлунка на 80% порівняно з контролем), відсутність негативної дії на поведінку і загальнотрофічні показники тварин. Новизна проведених досліджень захищена 1 патентом України на корисну модель.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедр: загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету (протокол №5 від 05.01.2023 р.); фармакології, клінічної фармакології та фармації Полтавського державного медичного університету (протокол №10 від 12.01.2023 р.); клінічної фармації Тернопільського національного медичного університету ім.



І. Я. Горбачевського (протокол №1 від 31.01.2023 р.); фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії Івано-Франківського національного медичного університету (протокол №7 від 26.01.2023 р.).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційні дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки до дисертації викладені чітко, стисло і повністю відображають результати проведеної роботи, а їх достовірність не викликає сумніву. Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Кириченко І.В., є новим та перспективним для впровадження у практичну фармацію.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт. Серед них 6 статей, з яких – 1 стаття у виданні, що індексується базою даних Scopus та 5 статей у наукових фахових виданнях України. Одержано 1 патент України на корисну модель. Матеріали фрагментів дисертаційної роботи також опубліковано у 6 тезах доповідей. Опубліковані роботи повно відповідають основним результатам досліджень.

**Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків.** Дисертаційна робота містить: анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 4 розділи експериментальних досліджень, розділ «Аналіз та узагальнення результатів», загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 172 сторінках друкованого тексту. Робота ілюстрована 14 таблицями, 19 рисунками. Список використаних джерел містить 302 найменування, з них 32 кирилицею та 270 латиницею.

У вступі дисертант обґрунтовує вибір теми дослідження, формулює мету і завдання дослідження, наводить методи дослідження, наукову новизну і

практичне значення одержаних результатів, інформацію про особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації, її обсяг та структуру.

У *першому розділі* (огляд літератури) дисертантом наведено огляд актуальних наукових першоджерел щодо сучасного погляду на перебіг запалення та механізми болю, а також підходи до їхньої фармакокорекції. Проведено критичний аналіз фармакологічних засобів для контролю запалення та болю і покращення якості життя людини із акцентуванням уваги на їх перевагах та недоліках. Узагальнено зв'язок між біологічно активними речовинами маруни дівочої та фармакологічними її впливами. Проаналізована доцільність і перспективність використання маруни дівочої у якості засобу з протизапальною та аналгетичною дією.

У *другому розділі* наведено об'єкти, методи та методики дослідження.

*Третій розділ* присвячено скринінговим дослідженням з пошуку ефективної дози ліпофільного (ЛЕМД) та гідрофільного (ГЕМД) екстрактів трави маруни дівочої за аналгетичною активністю. Визначена для ЛЕМД і ГЕМД ефективна доза у тесті «Гаряча пластина» за аналгетичною активністю склала 50 мг/кг. Встановлено, що в реалізації аналгетичної активності досліджуваних екстрактів задіяні як центральні, так і периферичні механізми.

У *четвертому розділі* наведено дослідження протизапальної активності екстрактів з трави маруни дівочої у лікувально-профілактичному режимі введення внутрішньошлунково на моделях зимозанового, карегенінового та гістамінового набряків. На моделі зимозанового набряку для подальшого дослідження обраний ГЕМД у дозі 50 мг/кг, який проявив кращу антиексудативну активність.

*П'ятий експериментальний розділ* присвячено дослідженню ефективності ГЕМД на моделі ад'ювантного артриту у щурів. Встановлено перспективність подальших досліджень ГЕМД як ефективного протизапального засобу

У *шостому розділі* розглянуто токсикодинаміку ГЕМД та встановлено, що досліджуваний засіб при внутрішньошлунковому введенні не викликає

інтоксикації, не впливає на поведінку тварин і загальнотрофічні показники, не подразнює слизову оболонку шлунка та його можна віднести до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Слід зазначити, що експериментальна частина виконана на високому науковому рівні, має теоретичне обґрунтування та супроводжується обговоренням отриманих результатів.

Розділ *Аналіз та узагальнення результатів досліджень* присвячено ґрунтовній систематизації отриманих результатів. Наведено результати кореляційного аналізу. Авторкою проведено кореляції результатів власних досліджень з даними наукових джерел та обґрунтовано загальні висновки.

Дисертантка продемонструвала глибокі знання в аспектах патогенезу та фармакокорекції запалення та болю. Проводить ґрунтовний аналіз фармакологічного впливу гідрофільного (ГЕМД) та ліпофільного (ЛЕМД) екстрактів трави маруни дівочої. Авторка представляє загальну логіку всього дослідження, чітко окреслює зв'язки між отриманими в різних експериментах результатами, а також висвітлює переваги ГЕМД, як перспективної безпечної рослинної субстанції для створення нових лікарських засобів з виразними анальгетичними та протизапальними властивостями.

*Висновки* дисертації (у кількості 7) обґрунтовані та відповідають меті роботи та поставленим завданням, логічно витікають з отриманих результатів.

Істотних недоліків у дисертаційній роботі не виявлено. Робота написана логічно, з дотриманням існуючих вимог МОН України щодо структури та змісту. Текст дисертації викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю. Результати роботи вірогідні, зроблені висновки не викликають заперечень.

Поряд із тим, незважаючи на загальне позитивне враження виникли деякі зауваження редакційного характеру:

1. Після першого скорочення терміну у дисертаційній роботі прийнято використовувати саме скорочення, як то «активні форми кисню (АФК)»,

але у роботі у подальшому зустрічаються, як скорочення, так і повна назва.

2. У тексті зустрічаються орфографічні (наприклад, стор. 28 Судинні події відбуваються в мікроциркуляції, включаючи кілька змін, таких як підвищення кровотоку і проникності капілярів.) та редакційні помилки (наприклад, стор. 23 при перерахуванні статистичних методів: ... непараметричний U-критерій Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні, критерій Крускала-Уолліса...).

Дані зауваження не носять принципового характеру і не впливають на інтерпретацію результатів дослідження.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли **запитання**, які у порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним обговорити:

1. Чому ГЕМД на Вашу думку не виявив протизапальної дії на 4-ту годину карагенінового набряку?
2. Які складові гідрофільного екстракту з трави маруни дівочої, на Ваш погляд, чинять аналгетичну дію?
3. Чи є зареєстровані лікарські засоби на основі рослинної сировини, які використовуються для терапії ревматоїдного артрити.

**Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.** Дисертаційна робота Інни Володимирівни Кириченко є завершеною науково-дослідною роботою. У роботі наведено теоретичне та експериментальне вирішення актуальної наукової задачі, що полягає в дослідженні протизапальної та аналгетичної активності екстрактів з трави маруни дівочої та експериментальному обґрунтуванні доцільності застосування ГЕМД як ефективного та безпечного протизапального засобу.

За актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, практичною



значущістю, новизною, рівнем впровадження одержаних результатів, дисертаційна робота Кириченко Інни Володимирівни «Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей екстракту з трави маруни дівочої» відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертантка заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

### Рецензент

доктор фармацевтичних наук, професор,  
професор закладу вищої освіти  
кафедри клінічної лабораторної діагностики  
Національного фармацевтичного  
університету

*Е. Должикова*

• Олена ДОЛЖИКОВА

Підпис проф. Олени ДОЛЖИКОВОЇ засвідчую:

*Провідний фармацевт*



*В. У. Дверницька*