

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора Фіри Людмили Степанівни на дисертаційну роботу Артемової Катерини Олегівни на тему «Обґрунтування доцільності застосування сухого екстракту з пагонів верби сахалінської в якості венотропного засобу», поданої до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.075 у Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом НФаУ № № 116-Адм. від 22 грудня 2023 р., для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 « Фармація, промислова фармація»

**Актуальність.** Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – це поліетіологічне захворювання, що виявляється варикозною трансформацією підшкірних вен з розвитком синдрому хронічної венозної недостатності (ХВН). Близько 20 % чоловіків і 40 % жінок страждає різними формами цього захворювання. Щорічний приріст варикозної хвороби вен нижніх кінцівок досягає 2,5 %. Це захворювання становить важливу соціально–економічну проблему, оскільки в останні роки відзначається тенденція до зростання захворюваності в осіб працездатного віку, росту числа ускладнених форм і, як наслідок – до формування стійкої непрацездатності. Поширеність хронічних захворювань вен і, зокрема, варикозної хвороби нижніх кінцівок у сучасному суспільстві набуває глобального значення і є суттєвою медичною та соціально–економічною проблемою розвинених країн.

Частіше з'являються повідомлення про виявлення цієї патології у школярів. Таким чином, актуальність проблеми захворювань венозної системи дуже складно переоцінити.

Лікарські препарати рослинного походження займають провідне місце у комплексній терапії багатьох захворювань. Асортимент даного сегменту препаратів постійно розширюється завдяки тому, що рослинні лікарські засоби поєднують у собі широкий спектр терапевтичної дії.

Флеботропні препарати, або венопротекторні препарати, венотоніки, флебопротектори, належать до гетерогенної групи біологічно активних

речовин, котрі отримують із рослинної сировини або шляхом хімічного синтезу і які мають здатність підвищувати венозний тонус та зменшувати веноспецифічні симптоми. На сучасному фармацевтичному ринку України лікарські препарати з флеботропною активністю представлені здебільшого засобами закордонного виробництва. Ці засоби впливають на окремі ланки венозних захворювань.

Серед лікарських рослин, що широко використовуються народною медициною при варикозному розширенні вен, тромбофлебіті, трофічних виразках, найбільшого поширення набули засоби з листя й кори верби сахалінської.

Увагу дисертантки як перспективна сировина для створення венотонізуючих засобів привернула верба сахалінська, зокрема пагони верби.

Це і стало метою дослідження у даній дисертаційній роботі – експериментальне обґрунтування доцільності використання сухого екстракту з пагонів верби сахалінської для профілактики і лікування венозної хронічної недостатності.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконано за планом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету (м. Харків) «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956), у якій дисертантка є співвиконавцем.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Артемова К.О. вперше провела скринінгові дослідження сухого екстракту пагонів верби сахалінської та вивчила його протизапальну активність на моделі карагенінового та зимозанового набряку лапи щурів. Визначено гостру токсичність екстракту та доведено, що він належить до категорії практично нетоксичні речовини.

Авторкою вперше встановлено протизапальну, мембраностабілізуювальну, антикоагулянтну, анагетичну, венопротекторну активність сухого екстракту пагонів верби сахалінської як венотропного засобу.

Дисертанткою вперше досліджено венопротекторну дію сухого екстракту пагонів верби сахалінської при венозному застої у хвості щурів. Вперше

вивчено гематологічні, коагуляційні, антиагрегатні активності на моделі експериментального тромбофлебіту у кролів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Експериментально обґрунтовано доцільність застосування сухого екстракту пагонів верби сахалінської як венотропного засобу із протизапальною, аналгетичною, мембраностабілізуювальною, антикоагулянтною та протизапальною активністю, що сприятиме оптимізації комплексної фармакотерапії варикозної хвороби.

Результати дослідження впроваджено в промислове виробництво на Хіміко-фармацевтичному заводі «Червона зірка» (акт впровадження від 27.02.2023 р.) та в науково-навчальний процес ряду профільних кафедр ВНЗ України.

Практичне значення дослідження підтверджено та захищено патентом України на корисну модель U 2021 03702 (23.02.2022 р.).

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, їх достовірність.** Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків не викликають сумніву. Дослідження проведені на достатній кількості експериментального матеріалу з використанням сучасних методів аналізу та відповідають меті та поставленим завданням.

Загальні висновки до дисертаційної роботи викладені чітко, стисло та відображають результати проведеної роботи, їх достовірність не викликає сумнівів.

Результати експериментальних досліджень, наведені у дисертаційній роботі, є перспективним матеріалом для подальших досліджень з метою впровадження у практичну фармацію.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.** За темою дисертації опублікована 16 наукових праць, з них 4 публікації у фахових виданнях України (1 – у журналі, що входить до наукометричної бази Scopus), 1 патент України на корисну модель та 11 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

**Обсяг і структура дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота Аретемової К.О. викладена на 187 сторінках та складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження» та 3 розділів з результатами власних експериментальних досліджень, висновків, списку літератури (всього 207 літературних посилань, з яких 111 – кирилицею та 96 – латиною), додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 118 сторінок. Робота ілюстрована 20 таблицями, 11 рисунками та 1 схемою.

У вступі обґрунтовано актуальність теми досліджень, сформульовано мету і завдання, визначено об'єкти та предмет досліджень, наведено основні наукові результати, їх новизну та практичну значимість, відомості про впровадження та апробацію результатів роботи, а також її структуру.

Щодо завдань, наведених у вступі, на нашу думку, першим завданням необхідно поставити завдання з визначення безпечності сухого екстракту з пагонів верби сахалінської.

У першому розділі (огляді літератури) дисертанткою наведено аналіз наукових літературних джерел щодо патогенезу та фармакотерапії варикозної хвороби та флеботропних засобів, які застосовують для лікування судинних розладів у нижніх кінцівках. Розділ написаний грамотно, матеріал викладений логічно з використанням джерел літератури за останні 10 років. Він складається з 3 підрозділів, одним із яких є підрозділ, де описані перспективи створення нового венотонічного засобу на основі сухого екстракту пагонів верби сахалінської. Закінчується він висновками, які вказують на доцільність досліджень вибраного об'єкту.

У другому розділі наведено відомості про вміст біологічно активних речовин у сухому екстракті з пагонів верби сахалінської. У розділі наведена схема фармакологічних досліджень, що полегшує сприйняття експериментального матеріалу та обґрунтовує його. Позитивним є факт наведення усіх препаратів порівняння, які були використані при визначенні фармакологічних активностей досліджуваного екстракту, які авторка вказала у відповідних дозах та виробника. Деякі з наведених методів дослідження є

достатньо відомими і можна було б обмежитись тільки посиланнями на них. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента та непараметричних методів аналізу з використанням критеріїв Ньюмана-Кельса, Манна-Уїтні й методу Данета, при рівні ймовірності  $p < 0,05$  за допомогою комп'ютерних програм Statistica 6.0 та MS Excel 2007.

Розділ 3, 4 та 5 присвячені власним експериментальним дослідженням.

У розділі 3 Артемовою К.О. наведені дані щодо скринінгових досліджень СЕПВС. На моделях карагенінового та зимозанового набряку лапи щурів доведена протизапальна активність СЕПВС. Аналізуючи отримані дані по дослідженню анальгетичної активності СЕПВС на моделі «гаряча пластина» відмічено, що через півгодини після надання тваринам СЕПВС у дозі 20 мг/кг больовий поріг значно підвищився, досягнувши на 60-тій хвилині максимуму зростання – 35%. За антикоагулянтною, мембраностабілізуювальною, анальгетичною та протизапальною дією встановлено умовно-терапевтичну дозу досліджуваного екстракту 30 мг/кг.

Дисертанткою доведено, що досліджуваний екстракт виявляє протинабрякову, протизапальну та венопротекторну дію, які не поступаються за рівнем активності препарату порівняння «Ескувіт». СЕПВС у лікувально-профілактичному режимі введення попереджує розвиток запалення та набряку у хвості щурів, зумовлені венозним застоєм, що розвивається після накладання лігатури.

Розділ закінчується проміжними висновками та списком наукових праць, у яких опубліковані результати досліджень, що увійшли до даного розділу.

Розділ 4 присвячений вивченню специфічної активності сухого екстракту пагонів верби сахалінської на моделі експериментального тромбофлебіту у кролів. Встановлено, що СЕПВС виявив статистично більш виражений протекторний ефект у порівнянні з референс-препаратом Ескувіт, що проявилось значно меншим розміром ділянки з тромбом, ніж у групі з контрольною патологією та групі кролів, яких лікували Ескувітом.

Для підтвердження запальних процесів при тромбофлебіті авторка дослідила показники периферичної крові у кролів (лейкоцити, еритроцити, гемоглобін). У групі тварин, що отримували СЕПВС, відмічалось вірогідне відновлення рівня еритроцитів, відносно контрольної патології. Вірогідних змін стосовно кількості гемоглобіну під впливом препаратів, які вивчалися, не відмічалось.

У цьому ж розділі наведено показники, які характеризують коагуляційну систему гомеостазу за досліджуваної патології, а також вплив досліджуваного екстракту на агрегацію тромбоцитів на тлі експериментального тромбофлебіту. Результати дослідження агрегації тромбоцитів у кролів свідчать про посилення агрегаційних та коагуляційних процесів у крові тварин на фоні експериментального тромбофлебіту. На тлі лікування СЕПВС швидкість і ступінь агрегації тромбоцитів достовірно знижувалась у порівнянні з контрольною патологією і до кінця експерименту практично досягала рівня інтактного контролю. Спостерігалася тенденція до збільшення часу агрегації. Це свідчить про те, що на тлі лікування СЕПВС зменшилася чутливість тромбоцитів з боку симпатико-адреналової системи. Крім того, сухий екстракт пагонів верби сахалінської знижує чутливість тромбоцитів до адреналіну, що дозволяє розглядати його як перспективний засіб у лікуванні кардіоваскулярної патології.

У розділі 5 наведені результати вивчення токсичних властивостей сухого екстракту з пагонів верби сахалінської. Дослідження гострої токсичності проведено на двох видах тварин (щери та миші), а також на їх двох статях (самки та самці). Згідно з класифікацією речовин за токсичною дією СЕПВС при внутрішньошлунковому введенні належить до У класу токсичності (практично нетоксичні речовини). Враховуючи інтрагастральний шлях введення досліджуваного екстракту, доцільним було вивчити вплив його на слизову оболонку шлунка щурів. Встановлено, що в умовнотерапевтичній дозі екстракт не призводить до утворення виразок та ерозій на слизовій шлунка.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» написаний на 12 сторінках, грамотно, лаконічно. Авторка обґрунтовує доцільність створення нових

лікарських засобів з протизапальними, антиоксидантними, ангіопротекторними, капілярозміцнюючими, тромболітичними, венотонізуючими властивостями, що вказує на перспективність застосування нового фітоекстракту як венотропного засобу.

Артемова К.О. з отриманих експериментальних результатів зробила 6 висновків, які адекватні поставленій меті та відповідають завданням, які були сформульовані на початку дослідження.

**Зауваження і пропозиції.** Робота Артемової К.О. містить значний фактичний матеріал, виконана із застосуванням сучасних методів аналізу, висновки автора ґрунтуються на достовірному фактичному матеріалі.

Проте, поряд з позитивною характеристикою дисертаційної роботи є ряд зауважень та пропозицій.

1. У вступі авторка поставила 8 завдань, які вирішувались у ході виконання роботи. На нашу думку, декілька з них можна було б об'єднати (наприклад 2 і 3), що стосується скринінгових досліджень.

2. Огляд літератури закінчився наведенням власних публікацій. Доцільно їх перенести в розділи власних досліджень.

3. У другому розділі можна було б не так детально описувати відомі моделі (наприклад, карагенінового набряку, зимозанового набряку, визначення ступеня гемолізу еритроцитів). Достатньо було б дати посилання, де вони описані.

4. Розділ 5 доцільніше було б давати на початку експериментальних досліджень, тобто 3 розділом.

5. Недоцільним є в розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» давати висновки по розділу, так як наступним наводяться висновки по всій дисертаційній роботі, які співзвучні з попередніми висновками.

6. У тексті дисертації є посилання на застарілі літературні джерела (понад 15 років).

7. У роботі зустрічаються невдалі вирази, русизми, орфографічні помилки.

Проте, вказані зауваження не мають принципового характеру і не впливають на наукову, практичну значимість роботи і на загальну позитивну оцінку дисертації.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на такі запитання:

1. Ви моделювали тромбофлебіт у кролів. Які, на Вашу думку, основні показники гемокоагуляції треба визначати для підтвердження ознак тромбофлебіту?

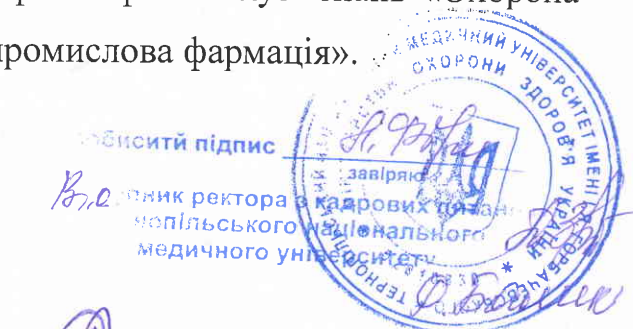
2. Чи відомі Вам венотонічні засоби, які існують на фармацевтичному ринку України і якого вони походження (рослинного чи синтетичного)?

**Висновок про відповідність дисертації, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.** Розглянувши дисертацію Артемової Катерини Олегівни на тему «Обґрунтування доцільності застосування сухого екстракту з пагонів верби сахалінської в якості венотропного засобу» та наукові праці, в яких висвітлені основні наукові результати, вважаю, що робота є актуальним і закінченим науковим дослідженням, у якому одержані нові науково обґрунтовані результати, використана з використанням сучасних методів аналізу, має наукову новизну та практичну значимість.

Таким чином, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Порядку присудження наукового ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року №44, а її авторка, Артемова Катерина Олегівна, заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри фармації факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України доктор біологічних наук, професор



ЛЮДМИЛА ФІРА