

РЕЦЕНЗІЯ

професора кафедри фармакології та клінічної фармації
Національного фармацевтичного університету, доктора медичних наук, професора
Деримедвідь Людмили Віталіївни
на дисертаційну роботу Богатирьової Олени Олегівни
«Експериментальне дослідження протизапальних властивостей сухих
екстрактів лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.)», подану до
захисту у спеціалізовану вчену раду PhD 8313 при Національному
фармацевтичному університеті МОЗ України, що утворена наказом
Національного фармацевтичного університету від 28.03.2025 р. № 48-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. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є однією з найпоширеніших груп лікарських препаратів, що застосовуються для зменшення болю, запалення та лихоманки. Їх ефективність у лікуванні різноманітних захворювань, включаючи ревматичні хвороби, сприяє широкому використанню у клінічній практиці. Однак, тривале застосування НПЗЗ часто супроводжується побічними ефектами, такими як шлунково-кишкові ускладнення, серцево-судинні ризики та порушення функції нирок. Ці побічні ефекти обмежують можливості тривалого використання НПЗЗ, особливо у пацієнтів з хронічними захворюваннями. Тому актуальним є розробка нових НПЗЗ з покращеним профілем безпеки та ефективності.

Сучасні дослідження спрямовані на створення селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), гібридних молекул та інших інноваційних підходів для мінімізації побічних ефектів. Отже, вдосконалення НПЗЗ є важливим напрямком фармакологічних досліджень, що сприятиме підвищенню якості лікування та безпеки пацієнтів.

Дисертаційна робота Богатирьової О.О. є актуальним і своєчасним дослідженням у контексті пошуку безпечних та ефективних засобів для лікування запальних захворювань. У цьому аспекті актуальним є пошук

фітогенних альтернатив із доведеною ефективністю та прийнятним токсикологічним профілем.

Дисертаційна робота присвячена вивченню фармакологічних властивостей сухих екстрактів лаванди вузьколистої, які отримано за допомогою різних методів екстракції. Уперше на системному рівні здійснено порівняльний аналіз їх антимікробної, протизапальної, анальгетичної, гепатопротекторної активності, а також встановлено рівень токсичності, що дозволяє розглядати ці екстракти як потенційні лікарські засоби.

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 0114U000956), в якій дисертант є співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів

У роботі теоретично обґрунтовано та експериментально доведено перспективи впровадження нового оригінального лікарського засобу із протизапальною дією на основі ЛРС лаванди вузьколистої українського походження.

Дисертантом вперше теоретично обґрунтовано доцільність розробки нового протизапального засобу для терапії запалення на основі екстрактів лаванди. Проаналізовано наявність на фармацевтичному ринку засобів на основі лаванди та особливості їх реєстрації (ЛЗ, ДД, фіточай).

Вперше встановлено, що тест-зразки лаванди, отримані екстракцією водно-етанольним розчином чинять значну антимікробну дію щодо *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*. Доведено вплив тест-зразків лаванди у концентрації 1 мг/мл на здатність мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) зменшувати формування біоплівки та здатність руйнувати утворені патогенами біоплівки.

Експериментально вперше вивчено основні аспекти фармакодинаміки екстрактів лаванди вузьколистої. На моделях гострого карагенінового та зимозанового запалення автором встановлена потужна антиексудативна дія тест-зразків досліджуваних екстрактів лаванди у діапазоні доз 50-150 мг/кг. Доведено, що, найбільш стабільну антиексудативну активність за умов карагенінового набряку продемонстрували тест-зразки №1 у дозі 100 мг/кг (50%, $p<0,05$) і №2 у дозі 150 мг/кг (52%, $p<0,05$). На моделі гострого асептичного запалення, індукованого зимозаном, протизапальна дія встановлена для всіх тест-зразків екстракти лаванди.

При тривалому спостереженні, на тлі карагенінового набряку, автором встановлено, що досліджувані тест-зразки лаванди мали різний ступінь протизапальної активності, що залежав від методу екстракції. Найбільш збалансований імуномодулювальний та протизапальний ефект спостерігався за застосування екстракту, отриманого 40% етанолом (тест-зразок №2), який ефективно знижував набряк, регулював фагоцитарну активність нейтрофілів та сприяв зменшенню оксидативного стресу.

Вперше, за спонтанного гемолізу еритроцитів, як у інтактних щурів, так і на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту, дисертантом доведена мембраностабілізувальна активність у тест-зразка №2 (63%, $p<0,05$) і №3 (58%, $p<0,05$), які за ефективністю перевершували дію референс-препарату кверцетину на 19% і 14% ($p<0,05$) відповідно, а тест-зразок №2 – α -токоферолу на 17% ($p<0,05$). На тлі порушення осмотичного середовища еритроцитів досліджувані тест-зразки лаванди також продемонстрували мембраностабілізувальну дію на рівні кверцетину. Анальгетична дія тест-зразків лаванди встановлена в тесті «оцтовокислі корчі».

На моделі тетрахлорметанового гепатиту дисертантом встановлена гепатопротекторна активність екстрактів лаванди за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси, що також підтверджено гістологічними дослідженнями. Дисертантом вперше розширено уявлення про токсикологічний профіль сухих екстрактів трави лаванди та

вивчено гостру та хронічну (90 днів) токсичність.

Дисертантом отримано нові дані про перспективність української сировини лаванди вузьколистої як потенційного засобу для терапії запалення, обрано оптимальну технологію одержання екстрактів, доведено їх антимікробну, протизапальну, мембраностабілізуючу, анальгетичну та гепатопротекторну дію.

Практичне значення одержаних результатів

Розширено відомості про фармакологічні властивості та покази до медичного застосування ЛРС на основі трави лаванди вузьколистої. Результати проведених досліджень обґрунтовують доцільність створення оригінального засобу для терапії запалення на основі ЛРС лаванди вузьколистої.

Результати роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедри фармацевтичної хімії НФаУ (протокол №5 від 27.11.2024 р.); кафедри медико-фармацевтичних дисциплін та БПР фармацевтів Донецького Національного медичного університету, кафедри фармацевтичних дисциплін Черкаської медичної академії (протокол №7 від 11.02.2025 р.) та ННПФ НФаУ (протокол №2 від 12.12.2024 р.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Дисертація Богатирьової О. О. виконана на належному науковому рівні із використанням сучасних методів дослідження, що містять мікробіологічні, фармакологічні, імунологічні, токсикологічні, гістологічні та біохімічні показники. У експериментах використано достатня кількість лабораторних тварин, методик та визначення інформаційних показників. Фактично отримані результати експериментальних досліджень оброблені із використанням адекватних статистичних методів. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Експериментально отримані показники наведені у вигляді таблиць, рисунків та графіків.

Наукові положення і висновки дисертаційної роботи засновані на сучасних методологічних підходах та повністю відповідають поставленим завданням. Висновки є теоретично і експериментально обґрунтованими і логічно випливають з отриманих результатів. Теоретичні припущення, що робить автор та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень і цілком відображають отримані результати досліджень. Зазначене дає підставу вважати, що дисертаційна робота Богатирьової О. О. є всебічним дослідженням з глибоким експериментальним блоком і має чітке практичне спрямування. Отримані результати обґрунтовано, добре систематизовано та відповідають вимогам до наукових досліджень. Робота заслуговує високої оцінки, а також подальшої реалізації у вигляді фітопрепарату.

Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи опубліковані у 5 статтях, які розміщені у фахових виданнях України, одна з них у базі Scopus. Основні положення дисертації оприлюднені на 12 наукових форумах різного рівня, відповідно опубліковано 12 тез доповідей. У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Аналіз змісту дисертаційної роботи, її завершеності та оформлення. Матеріали дисертації викладено на 245 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який включає 211 посилань. Робота ілюстрована 20 рисунками та 40 таблицями.

Вступ характеризується загальноприйнятим порядком викладення матеріалу. Дисертант актуалізує обрану проблематику, та акцентує увагу на питанні фармакологічної регуляції запального процесу із застосуванням відомих НПЗЗ. Автор обґрунтовує доцільність створення нового протизапального засобу на основі екстрактів *Lavandula angustifolia* Mill., для

якої відома седативна, антиоксидантна, аналгетична дія через широке застосування у альтернативній медицині. Дисертант чітко окреслює актуальність обраної теми, враховуючи сучасні проблеми застосування НПЗЗ та необхідність пошуку безпечних альтернатив на основі ЛРС. Вступ демонструє глибоке розуміння проблематики та логічно підводить до формулювання мети й завдань дослідження. У вступі дисертантом наведено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, надано інформацію щодо публікацій та апробації результатів досліджень.

Перший розділ (огляд літератури) базується на ґрунтовному аналізі джерел з баз Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar. Дисертантом проаналізовано основні аспекти фармакотерапії запалення, актуальні виклики, пов'язані з побічними ефектами НПЗЗ, зокрема ураженням шлунково-кишкового тракту. Обґрунтовано доцільність використання рослинних препаратів у комплексному лікуванні запальних станів. Детальний аналіз фармакологічних властивостей лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.) дозволив виділити її перспективність як джерела активних сполук з протизапальним потенціалом. Маркетинговий аналіз підтвердив недостатній рівень присутності препаратів на її основі в аптечному асортименті України. Висновки першого розділу є обґрунтованими та чітко пов'язаними з метою дослідження.

У розділі **«Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти, матеріали та методи досліджень»** дисертант дає обґрунтування напряму дослідження, вибору об'єкту та предмету дослідження. Розділ містить опис екстрактів лаванди, що досліджувались, та детальну характеристику методик, застосованих у ході експериментальної роботи. Методи дослідження (фармакологічні, мікробіологічні, токсикологічні, гістологічні, імунологічні, біохімічні) відповідають сучасним вимогам доказової медицини та фармакології, є релевантними поставленим завданням і забезпечують наукову достовірність результатів. Інформаційно-аналітичні дослідження проведено з використанням узагальнення, структурного, логічного, графічного методів.

Автор демонструє глибоке розуміння експериментальної фармакології та міждисциплінарного підходу.

Експериментальні дослідження проведені у Навчально-науковій тренінговій лабораторії медико-біологічних досліджень НФаУ, що сертифікована ДП «Харківстандартметрологія» (посвідчення від 06.08.2021 № 01-0084) з використанням 442 щурів обох статей та 78 мишей. Біотичні аспекти досліджень схвалені комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 8 від 15.02.2023 р.).

Статистична обробка фактичного матеріалу проведена адекватними статистичними методами з використанням стандартного пакету програм STATISTICA (версія 6,0). Запропонована дисертантом методологія проведення доклінічних досліджень відповідає сучасним вимогам до методичного рівня роботи.

Результати власних досліджень наведені у трьох експериментальних розділах.

Третій розділ дисертант присвятила вивченню гострої токсичності тест-зразків лаванди. При дослідженні гострої токсичності за внутрішньошлункового уведення мишам трьох тест-зразків, експериментально доведено, що усі зразки є малотоксичними, належать до V класу безпеки ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). Не зафіксовано змін у поведінці, масі тіла чи фізіологічному стані тварин. Це створює основу для подальшого вивчення ефективності без ризику токсичного впливу.

У **четвертому розділі** дисертантом проведено ґрунтовне порівняльне дослідження антимікробної, протизапальної, анальгетичної та мембраностабілізуювальної активності експериментальних тест-зразків лаванди. Розділ містить багатогранне дослідження антимікробної активності.

Встановлено, що екстракти, особливо ті, що отримані екстракцією 40% і 70% етанолом, пригнічують ріст бактерій (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та ін.) та інгібують біоплівкоутворення. Це має значення у фармакотерапії хронічних інфекцій. Також Богатирьовою О.О. проведено дослідження

антиексудативної активності на моделях карагенін- і зимозан-індукованого запалення. Встановлено, що тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг, отриманий екстракцією 40% етанолом, демонструє найвищу ефективність (52%, $p < 0,05$).

Паралельно показано мембраностабілізуючу дію, що важливо для підтримки клітинного гомеостазу у процесі запалення. Мембраностабілізуюча активність за спонтанного гемолізу еритроцитів встановлена для тест-зразка №1 у дозі 100 мг/кг, тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг і тест-зразка №3 у дозі 50 мг/кг. Додатково було вивчено вплив екстрактів-лідерів трави лаванди вузьколистої на спонтанний гемоліз еритроцитів на тлі гострого гепатиту у щурів, індукованого тетрахлорметаном та встановлено, що найбільш ефективним є тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг. Щодо впливу на осмотичну резистентність еритроцитів досліджувані тест-зразки лаванди виявляли мембраностабілізуючу дію практично на однаковому рівні. Анальгетична активність оцінювалась автором у тесті оцтовокислих корчів. Тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг виявив знеболювальну активність, вищу за анальгін, що підвищує його клінічну цінність.

У п'ятому розділі дисертантом на моделі субхронічного запалення, викликаного карагеніном, встановлено позитивну динаміку за всіма показниками запалення: зменшення набряку, нормалізація рівнів лейкоцитів, зниження показників ПОЛ та підвищення антиоксидантної активності. Встановлено, що усі три екстракти в діапазоні доз 50-150 мг/кг виявляють протизапальну дію, зменшують лейкоцитоз, нормалізують баланс ПОЛ/АОС та модулюють фагоцитарну активність нейтрофілів.

З метою поглибленого дослідження фармакологічного профілю екстрактів-лідерів лаванди вузьколистої, дисертантом було відтворено хронічний тетрахлорметановий гепатит. Встановлено, що за виразністю впливу на метаболічні, цитолітичні та окисно-відновлювальні процеси екстракти *Lavandula angustifolia* Mill у діапазоні доз 50-150 мг/кг за низкою досліджених показників (МКП, виживаність тварин, активністю АЛАТ, вмісту загального білка у сироватці крові щурів, вмісту холестеролу в жовчі та

сироватці крові) не поступаються референс-препарату кверцетину у дозі 50 мг/кг і силібору у дозі 100 мг/кг. Гістологічними дослідженнями підтверджено гепатопротекторну дію екстрактів лаванди №2 і 3. Дослідження на моделях хронічного запалення та тетрахлорметанового гепатиту значно розширює доказову базу. Позитивно відзначається міждисциплінарний підхід, включаючи оцінку біохімічних, імунологічних і морфологічних параметрів. Результати дозволяють зробити висновок про потенціал екстрактів лаванди як багатофункціональних терапевтичних агентів.

Хронічна токсичність вивчалась при 90-денному уведенні екстрактів лаванди. Отримано переконливі докази їхньої безпеки: відсутність змін у поведінці, показниках сечі та крові, масі тіла й органів тварин.

Результати досліджень представлені з належною статистичною обробкою, що підвищує достовірність висновків.

Аналіз та узагальнення результатів. Олена Олегівна якісно систематизувала та проаналізувала одержані дані, зіставила їх з наявними у світовій літературі. Обговорення аргументоване, логічно викладене, містить власну інтерпретацію механізмів дії біологічно активних речовин лаванди. Результати експериментальних досліджень викладені у відповідності з послідовністю завдань роботи та окремих розділів дослідження. Розділ віддзеркалює вміння дисертанта інтегрувати отримані результати, зробити висновки щодо механізмів дії, перспектив застосування та безпеки екстрактів лаванди. Представлені узагальнення є логічними, глибокими та науково обґрунтованими.

Список використаних джерел літератури містить 211 посилань, що оформлені відповідно до чинних вимог, 61% посилань за останні 10 років.

Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та анотації

Суттєвих недоліків у дисертаційній роботі та анотації не виявлено. Робота повністю відповідає сучасним вимогам щодо структури, змісту та технічного оформлення.

Проте є деякі недоліки, зауваження та дискусійні моменти:

1. У дисертації подекуди зустрічаються стилістично недосконалі вислови; у огляді не завжди є посилання на відповідні джерела літератури.
2. У деяких місцях зустрічається дублювання інформації.
3. Доцільно було б додати кількісні морфометричні показники (наприклад, % площі інфільтрації, індекс некрозу).

Проте, вказані зауваження та пропозиції не мають принципового характеру, не зменшують науково-практичного значення роботи та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи Богатирьової О.О.

Також хотілось би почути думку дисертанта на запитання, що виникли у процесі рецензування:

1. Ви спостерігали гепатопротекторну дію екстрактів. Чи можна вважати її первинною або це вторинний ефект зменшення запалення?
2. Чому саме тест-зразок №2 (екстрагування 40% етанолом) виявився найефективнішим за більшістю показників? Які чинники могли вплинути на це?
3. Як ви оцінюєте ризик алергічних реакцій при застосуванні екстрактів лаванди? Чи є дані щодо сенсibiliзації?

Висновки

Дисертація Богатирьової Олени Олегівни «Експериментальне дослідження протизапальних властивостей сухих екстрактів лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.)» є закінченою, самостійною науково-дослідною роботою. Дисертаційна робота містить науково обґрунтовані положення з фармакології, що в сукупності становлять суттєвий внесок до вирішення актуального науково-практичного завдання фармакології, що полягає у розробці та дослідженні нового засобу на основі лаванди вузьколистої для терапії запалення різної етіології.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, обсягом проведених досліджень, рівнем виконання, повнотою публікацій дисертаційна робота Богатирьової Олени Олегівни «Експериментальне дослідження

протизапальних властивостей сухих екстрактів лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia* Mill.)» відповідає вимогам Постанови КМ України №44 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження доктора філософії», а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» .

Рецензент:

Професор кафедри фармакології та клінічної фармації
Національного фармацевтичного університету,
доктор медичних наук, професор

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ