

РЕЦЕНЗІЯ

професора кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, доктора

медичних наук, професора Кіреєва Ігоря Володимировича

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. Запальні захворювання залишаються однією з провідних причин тимчасової втрати працездатності та хронізації патологічних процесів. У клінічній практиці для лікування запалення найчастіше використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які пригнічують синтез простагландинів шляхом інгібування циклооксигенази (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). Однак тривале або неконтрольоване застосування НПЗЗ супроводжується низкою побічних ефектів, серед яких найпоширенішими є: гастроінтестинальні ураження (гастрити, виразки, кровотечі), нефротоксичність (гостре ураження нирок), кардіоваскулярні ризики (гіпертензія, тромбози), гепатотоксичність при високих дозах або довготривалому використанні. За даними оглядів останніх років (Lanas et al., 2022; García Rodríguez et al., 2023), до 30% пацієнтів, які регулярно приймають НПЗЗ, мають прояви шлунково-кишкової токсичності, а в осіб похилого віку ризик кровотеч зростає вдвічі. Така ситуація обумовлює актуальність пошуку нових протизапальних засобів з вищим профілем безпеки та мінімальним ризиком токсичних реакцій. У цьому кон-

тексті зростає інтерес до фітопрепаратів, які мають м'яку дію, добру переносимість та комплексний механізм впливу на запальний каскад. Зокрема, лаванда (*Lavandula angustifolia*) є джерелом біоактивних сполук (ліналоол, ліналілацетат, фенольні сполуки тощо), що демонструють протизапальну, антиоксидантну, антисептичну та седативну дію. Крім того, рослинна сировина лаванди відзначається низькою токсичністю, що підтверджено токсикологічними дослідженнями (Silva et al., 2023), а ефірна олія лаванди схвалена FDA для зовнішнього застосування в косметичних і медичних цілях. Це відкриває можливість створення нових лікарських форм на її основі, орієнтованих на безпечне та ефективне лікування запальних станів без ризику токсичних ускладнень. Таким чином, ураховуючи сучасні виклики медикаментозної безпеки та тенденції до застосування природних засобів у медицині, розробка фітопрепаратів протизапальної дії на основі лаванди є науково та практично обґрунтованим напрямом сучасної фармацевтичної науки. Подальші клінічні випробування та розробка стандартизованих фітопрепаратів на її основі є доцільними і можуть розширити арсенал засобів для лікування запалень у клінічній практиці.

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.

Обсяг та структура дисертації

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.

Основний зміст дисертації та його оцінка

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, анагетична 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 лікарської рослинної сировини. 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.

Огляд літератури, представлений у дисертаційній роботі, вирізняється високим рівнем теоретичної обґрунтованості, логічністю викладення матеріалу та актуальністю розглянутих питань. У межах огляду автором здійснено всебічний аналіз наявних наукових даних, що стосуються застосування НПЗЗ, їх фармакологічної дії, побічних ефектів, а також можливостей фітотерапії як альтернативного напрямку в лікуванні запальних захворювань. У першому підрозділі огляду детально висвітлено досягнення та проблеми, пов'язані із застосуванням НПЗЗ, із особливою увагою до місця диклофенаку серед препаратів цієї групи. Автор демонструє глибоке розуміння механізмів дії зазначених засобів, а також критично оцінює обмеження їх клінічного використання.

У другому підрозділі огляду акцентовано увагу на сучасних уявленнях щодо побічної дії НПЗЗ, зокрема їх впливу на шлунково-кишковий тракт, серцево-судинну систему, функцію нирок тощо. Представлений аналіз є актуальним, відповідає сучасним уявленням доказової медицини та підкреслює необхідність пошуку більш безпечних альтернатив.

Окрема увага приділена перспективам використання лікарської рослинної сировини, зокрема лаванди вузьколистий української селекції. Автором обґрунтовано доцільність дослідження фітопрепаратів на основі лаванди з огляду на її біологічно активний склад, зокрема вміст ефірних олій, флавоноїдів, фенольних сполук тощо, а також наявність літературних даних про потенційні протизапальні властивості.

Четвертий підрозділ містить аналітичний огляд ринку аптечного асортименту засобів на основі лаванди в Україні. Оцінка сучасного стану ринку засвідчує наявність певної кількості зареєстрованих засобів, проте виявляє дефіцит науково обґрунтованих препаратів із чітко визначеною протизапальною дією, що підсилює наукову новизну й практичну значущість обраного напрямку дослідження. Таким чином, огляд літератури є цілісним, структурованим і науково обґрунтованим. Він створює належну теоретичну базу для проведення експериментального дослідження та підтверджує актуальність поставленої наукової проблеми.

У розділі **«Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти, матеріали та методи досліджень»** дисертант дає обґрунтування напрямку дослідження, вибору об'єкту та предмету дослідження. Методологія викладена чітко та обґрунтовано. Добре описані дослідні зразки, моделі, методи дослідження (фармакологічні, мікробіологічні, токсикологічні, гістологічні, імунологічні, біохімічні), що забезпечує відтворюваність результатів. Інформаційно-аналітичні дослідження проведено з використанням узагальнення, структурного, логічного, графічного методів. Рівень експериментальної бази відповідає сучасним вимогам.

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 присвятив вивченню гострої токсичності тест-зразків сухих екстрактів трави лаванди. При дослідженні гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні білим мишам трьох тест-зразків, встановлено відсутність їх токсичної дії у дозі 5000 мг/кг, що дозволяє віднести їх до V класу токсичності «практично нетоксичні речовини». Дослідження проведено згідно з етичними нормами і методологічно коректно.

У **четвертому розділі** наведені дані вивчення фармакологічних властивостей сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої. Розділ містить детальний опис експериментів щодо антимікробної, протизапальної, мембраностабілізуючої та анальгетичної дії. Особливо заслуговує на увагу логіка порівняння між різними способами екстракції, яка дозволила визначити найефективніші зразки. Дані представлені з належною статистичною обробкою, що підвищує достовірність висновків.

На етапі цих досліджень автором проведено вивчення антимікробної активності трьох тест-зразків екстрактів лаванди. Слід відзначити, що було вивчено як мінімальні інгібуючі концентрації досліджуваного екстракту загально відомим методом дифузії в агар у модифікації «колодязів», так і досліджено вплив на здатність руйнувати біоплівки та запобігати утворенню біоплівок для референс-штамів *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*.

На моделі гострого запалення лапи у щурів, індукованого карагеніном найбільш активну і стабільну антиексудативну активність продемонстрували тест-зразок №1 у дозі 100 мг/кг (50%) і тест-зразок №2 у дозі 150 мг/кг (52%).

Підтвердженням протизапальної дії досліджуваних є результати, отримані на моделі гострого зимозанового набряку.

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.

На моделі «оцтовокислі корчі» у мишей максимальну знеболювальну дію встановлено для тест-зразка №2 у дозі 150 мг/кг.

У п'ятому розділі на моделі карагенінового запалення дисертантом досліджено у динаміці протизапальну дію екстрактів-лідерів лаванди. 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 вис-

новок про потенціал екстрактів лаванди як багатофункціональних терапевтичних агентів.

З метою обґрунтування безпеки застосування у клінічній практиці дисертантом було проведено дослідження токсикологічних властивостей тест-зразків лаванди вузьколистої у хронічному експерименті та встановлено відсутність токсичності.

Аналіз та узагальнення результатів 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.

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 й 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.

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 виявляють 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 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, за умов карагенінового набряку, 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, 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 на моделі «оцтовокислі корчі».

За умов 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, мембраностабілізувальну, 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.).

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.

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. Існують деякі недоліки, зауваження та дискусійні моменти:

1. У дисертації подекуди зустрічаються стилістично недосконалі вислови, у деяких місцях зустрічається дублювання інформації.
2. В огляді літератури варто було б додати порівняльну таблицю з даними щодо основних біоактивних речовин лаванди у порівнянні з іншими традиційними протизапальними ЛРС (наприклад, ромашка, календула).
3. Дослідження з хронічної токсичності було б доцільним перенести у 3 розділ присвячений вивченню гострої токсичності екстрактів лаванди із загаль-

льною назвою «ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ТЕСТ-ЗРАЗКІВ ТРАВИ ЛАВАНДИ ВУЗЬКОЛИСТОЇ».

Вказані зауваження не знижують загальної наукової та практичної цінності роботи, а лише свідчать про глибоку зацікавленість у подальшому розвитку теми та високу перспективність результатів дослідження.

У плані дискусії хотілося б почути думку дисертанта з наступних питань:

1. Які компоненти екстрактів лаванди, на вашу думку, є основними носіями протизапальної активності?
2. Чому у деяких дослідженнях тест-зразок №3 (екстракція 70% етанолом) діє гірше, ніж №2 (екстракція 40% етанолом) попри вищу екстрактивність?
3. Як Ви бачите розробку безрецептурного препарату на основі екстракту лаванди? Яка лікарська форма була б найбільш доцільною?

Висновки

Дисертація Богатирьової Олени Олегівни «Експериментальне дослідження протизапальних властивостей сухих екстрактів лаванди вузьколистості (*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 вузьколистості 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 вузьколистості (*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 ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент

Професор кафедри клінічної фармакології
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету,
доктор медичних наук, професор

І.В. Кіреєв