

РЕЦЕНЗІЯ

професора кафедри клінічної фармакології

Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету, доктора медичних наук, професора

Кіреєва Ігоря Володимировича на дисертаційну роботу

Горопашної Дарини Олександрівни за темою: «**Фармакологічне дослідження**

протизапальних, кардіопротекторних та нейротропних властивостей

нативного та модифікованого L- аргініном екстрактів пагонів малини (*Rubus*

***idaeus* L.)**», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду PhD 8315 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 обраної теми. Однією із актуальних задач сучасної фармації є розробка нових, ефективних та безпечних ліків. Перспективним напрямком є використання фітозасобів, які за рахунок значної кількості БАР мають широкий спектр фармакологічних властивостей, у тому числі антиоксидантні, протизапальні, цитопротекторні тощо. Враховуючи те, що в патогенезі значної кількості захворювань провідна роль відводиться активації окисного стресу та дисфункції антиокисних систем та запаленню, які запускають та підтримують каскад патологічних порушень функцій організму, що є компонентом багатьох захворювань, наявність антиокислювальних властивостей є важливою складовою дії фітопрепаратів. Посилити фармакологічні властивості таких композицій можливо за допомогою додавання амінокислот, які впливають на розчинність, біодоступність та загальний фармакотерапевтичний ефект екстрактів, що дозволяє розширити спектр використання фітозасобів у медицині.

Одним із перспективних об'єктів для вирішення цих питань є пагони малини звичайної (*Rubus idaeus* L.). За вирощуванням та збиранням ягід

малини, Україна займає 4 місце у світі. На другому році вегетації пагони малини обрізаються та знищуються, тож сировинна база щодо пагонів є достатньою. Враховуючи те, що пагони малини є одним з головних джерел похідних катехінів, які мають протизапальну, антиоксидантну й кардіопротекторну властивості, теоретичне підґрунтя для їхнього подальшого фармакологічного дослідження є досить обґрунтованим.

Дисертаційна робота Горопашної Д.О. «Фармакологічне дослідження протизапальних, кардіопротекторних та нейротропних властивостей нативного та модифікованого L- аргініном екстрактів пагонів малини (*Rubus idaeus* L.)», є актуальним дослідженням у контексті розробки безпечних та ефективних засобів для лікування запальних захворювань та уражень серцево-судинної системи.

Тож, у зв'язку вищенаведеним, слід вважати роботу Горопашної Д.О, яка присвячена вирішенню наукової задачі з'ясування протизапальних, кардіопротекторних та нейротропних властивостей нативного та модифікованого L-аргініном екстрактів пагонів малини своєчасною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація виконана відповідно плану науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956), в якій дисертант є співвиконавцем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Дисертаційна робота Горопашної Д.О. ґрунтується на достатньому фактичному матеріалі та правильному формуванні експериментальних груп.

Дисертантка методично правильно підійшла до вирішення поставлених завдань з залученням сучасних методів дослідження – макроскопічних, патоморфологічних, токсикологічних, нейрофізіологічних, біохімічних, електорофізіологічних, методики молекулярного докінгу, а також методів

параметричної та непараметричної статистики, загальний обсяг яких є цілком достатніми для отримання достовірних результатів.

Сформульовані дисертанткою висновки впливають із отриманих фактичних результатів, що дозволяє вважати їх обґрунтованими та вірогідними. Результати досліджень достатньо висвітлені на науково-практичних конференціях, опубліковані в наукових статтях та патентах.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації не викликає сумнівів.

Наукова новизна результатів дослідження. Сформульовані у дисертаційній роботі наукові положення, висновки та рекомендації є значущими для науки та практики, їх кількість та кваліфікаційні ознаки відповідають нормативним вимогам.

Дисертанткою вперше доведено протизапальні та кардіопротекторні ефекти нативного (ЕПМ) та модифікованого L- аргініном (РубусАрг) екстрактів пагонів малини та проведено порівняння їх ефективності з кверцетином та катехіном. Проведений молекулярний докінг довів доцільність цього методу для прогнозування фармакологічних ефектів та підбору доз препаратів, що надалі було підтверджено в експерименті на тваринах. Вивчення ефектів ЕПМ та РубусАрг на різних експериментальних моделях ураження міокарда, за метаболічного синдрому у щурів та при запальних станах є підґрунтям для розробки препаратів кардіопротекторної та протизапальної дії на основі даних фітозасобів. Вперше вивчено нейротропні властивості ЕПМ та РубусАрг та за результатами дослідів було досліджено лікарську форму гранул РубусАрг як потенційного нейротропного засобу.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена деклараційними патентами України на корисну модель № 157904 (від 11.12.2024) та №158347 (від 01.07.2024).

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Одержані результати створюють теоретичне підґрунтя для створення лікарських засобів з протизапальної, кардіопротекторною, нейротропною, антиоксидантною дією, які

мають сприятливий профіль безпеки при однократному та тривалому застосуванні.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедр наступних закладів вищої освіти: кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Виробництво гранул «РубусАрг» плануються на ТОВ "Здравофарм"; про що є відповідні акти впровадження.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дослідження в рамках дисертаційної роботи виконані на сучасному науковому рівні, мають практичне значення та теоретичне обґрунтування. Об'єм проведених досліджень є цілком достатнім для реалізації мети і завдань дисертаційного дослідження. Сформульовані висновки впливають із отриманих фактичних результатів експериментальних досліджень, є обґрунтованими та відповідають поставленим завданням, викладені чітко і повністю відображають результати проведених експериментів, а їх достовірність не викликає сумніву. Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Горопашної Д.О. є новим та перспективним для впровадження у практичну фармацію.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи опубліковані у 6 статтях, 3 з них у базі Scopus, 2 розміщені у фахових виданнях України, 1 - у закордонному виданні. Основні положення дисертації оприлюднені на наукових форумах різного рівня, відповідно опубліковано 10 тез доповідей. За темою дисертаційної роботи одержано 2 деклараційних патенти.

Опубліковані наукові роботи дисертантки у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи та основні наукові здобутки. У роботах,

опублікованих у співавторстві з науковим керівником та іншими співавторами особистий внесок здобувача є переважаючим.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам. Структура дисертаційної роботи обумовлена її метою, задачами, об'єктом і предметом, а також логікою розкриття теми дослідження та викладенням його результатів. Робота складається із основної частини, викладеного на 165 сторінки друкованого тексту та складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження» та 3 розділів власних експериментальних досліджень, аналізу та **узагальнення** одержаних результатів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 28 таблицями та 25 рисунками. Список використаних джерел налічує 210 найменувань, із них 50 кирилицею та 169 латиницею.

Вступ дисертаційної роботи викладено на 6 сторінках. Наведено обґрунтування вибору теми дослідження, сформульовано мету та завдання роботи, чітко вказано об'єкт та предмет дослідження, представлені відомості про наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, особистий внесок дисертанта та використані методики дослідження, надано інформацію щодо публікацій та апробації результатів досліджень.

Огляд літератури викладено на 30 сторінках, ілюстровано 1 рисунком. Він містить 2 підрозділи, у яких приведені дані відносно складу біологічно-активних речовин малини, особливостям їх впливу на організм та застосування препаратів малини звичайної у медицині.

У розділі «*Матеріали і методи дослідження*» викладено на 15 сторінках, ілюстровано 1 рисунком та 3 таблицями. В розділі наведено характеристику використаних екстрактів та препаратів порівняння, експериментальних тварин, надано дані щодо використаних фармакологічних, токсикологічних, біохімічних, нейрофізіологічних, морфологічних та статистичних методів досліджень. Усі експериментальні дослідження були схвалені, що засвідчено відповідними висновками комісії НФаУ з біоетики (протокол № 7 від 21.11.2021 р.).

Результати власних досліджень наведені у 3 експериментальних розділах.

Розділ 3 присвячено дослідженню гострої та підгострої токсичності нативного та модифікованого L- аргініном екстракту малини звичайної (*Rubus idaeus* L.) за умов внутрішньошлункового введення мишам та щурам. Матеріали розділу викладено на 9 сторінках, розділ містить 6 таблиць.

Дисертантом встановлено, що при дослідженні гострої токсичності за внутрішньошлункового введення мишам встановлено, що нативний та модифікований екстракти пагонів малини належать до практично нетоксичних речовини – $LD_{50} > 5000$ мг/кг. При введенні екстрактів пагонів малини щурам впродовж 28 діб у піддослідних тварин не спостерігалось змін маси тіла, фізіологічного стану тварин, основних біохімічних показників та була відсутня летальність.

У розділі дисертації представлено порівняльне дослідження протизапальної активності екстрактів листя та пагонів малини звичайної на моделях карагенінового набряку у щурів та експериментально доведено перевагу 60% водно-спиртового екстракту пагонів малини (ЕПМ) перед іншими екстрактами пагонів та листя малини.

Четвертий розділ дисертаційної роботи викладено на 21 сторінці, ілюстровано 3 рисунками та 6 таблицями. Розділ присвячено вивченню протизапальних властивостей нативного та модифікованого L-аргініном екстрактів малини звичайної. В даному розділі дисертант проводить молекулярний докінг протизапальної і антиоксидантної дії компонентів екстракту пагонів малини звичайної – (+)-катехіну та епікатехіну, та досліджує антиексудативні властивості ЕПМ та РубусАрг з екстрактами листя малини. кверцетином, катехіном, а також порівняно с класичним антифлогістиком диклофенаком натрію. На моделях карагенінового та зимозанового набряку у щурів доведено антилейкотриєновий та антипростагландинний механізм дії екстрактів пагонів малини. Також в дослідіх підтверджено розраховану за даними докінгу ED_{50} за протизапальною активністю і доведено, що ED_{50} за протизапальною активністю ЕПМ була в 4 рази вища, ніж ED_{50} РубусАрг.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню кардіопротекторних та нейротропних властивостей нативного та модифікованого L-аргініном екстрактів пагонів малини. Основна частина розділу викладена на 45 сторінках, ілюстровано 19 рисунками та містить 14 таблиць (частина рисунків та таблиці винесено в Додаток Д).

На моделях адреналін-гидрокортизонового інфаркту міокарда у щурів, доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів, метаболічного синдрому, індукованого введенням фруктози встановлено кардіопротекторні властивості ЕПМ та РубусАрг та доведено переваги РубусАрг перед кверцетином, катехіном. А за метаболічного синдрому за впливом на показники ліпідного обміну і препаратом порівняння метформіном. За допомогою низки біохімічних досліджень встановлено, що основним компонентом реалізації кардіопротекторної дії екстрактів є інгібування вільнорадикального окиснення. захист ендogenous антиокисного компартменту, зменшення інтоксикації та цитолізу.

На тестах «відкритого поля», «ротарод-тесту» та «піднесеного хрестоподібного лабіринту» було виявлено помірні нейротропні властивості ЕПМ і РубусАрг, а саме - помірну стимулювальну дію на показники локомоторної та дослідницької активності, проте цей ефект не супроводжувався інтенсифікацією емоційного та вегетативного супроводу поведінкових реакцій, а також відсутність міорелаксувального впливу.

Дослідження гранул РубусАрг показали наявність легкої протитривожної дії, та зменшує інтенсивність вегетативних поведінкових реакцій.

Розділ *«Аналіз та узагальнення результатів»* викладено на 15 сторінках та присвячено систематизації отриманих результатів.

Авторкою порівняно результати власних досліджень з даними літератури та наведено можливі механізми реалізації фармакологічної активності екстрактів пагонів малини. Представлені узагальнення є логічними, глибокими та науково обґрунтованими.

Загальні висновки (12 висновків) дисертаційної роботи відповідають поставленим завданням та узагальнюють результати експериментів.

Список використаних джерел наведено в алфавітному порядку, оформлено відповідно до чинних вимог.

У 5 додатках представлені список публікацій здобувача та апробації роботи, надано дані щодо 2 деклараційних патентів України на винахід, 3 акти впровадження результатів дослідження в науково-педагогічний процес кафедр закладів вищої освіти України та у виробництво на ТОВ «ЗДРАВООФАРМ», а також низка таблиць та малюнків, на що є відповідні посилання у тексті роботи.

У рецензованій дисертаційній роботі **не виявлено** ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, які можуть поставити під сумнів самостійний характер виконання авторкою представленого наукового дослідження.

Проте при загальній позитивній оцінці дисертаційної роботи слід відзначити деякі зауваження і побажання:

1. У тексті дисертаційної роботи зустрічаються окремі помилки стилістичного та пунктуаційного характеру, у деяких місцях зустрічається дублювання інформації.
2. Окремі речення є завеликими, з декількома вставними конструкціями, що утруднює їх сприйняття, і було б доцільно розділити їх на 2–3 окремі.
3. У огляді літератури, а також в розділах не всюди є посилання на літературні джерела.
4. Огляд літератури, можна було б скоротити за рахунок фармакогностичної характеристики БАР малини.
5. Розділ 5 доцільно було б поділити на 2, тоді розділ 5 стосувався б кардіопротекторної, а розділ 6 - нейротропної дії
6. У список використаних джерел виник технічний збій, щодо джерела 20, який дублюється.

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

Для проведення наукової дискусії вважаю за доцільне поставити такі запитання:

1. В результатах вашої роботи щодо молекулярного докінгу, енергія зв'язування (таблиці 4.2 та таблиці 4.3) має від'ємне значення. Що це означає?

2. На моделях адреналін-гидрокортизонового інфаркту ви досліджували вміст 8-ізопростану. З якою метою і яку він має значення?

3. При дослідженні нейротропних властивостей РубусАрг ви зробили висновок про його помірну протитривожну дію. На чому ґрунтується це припущення?

4. Чому ви не досліджували нейротропні властивості за умов нейропатології, а вивчали дію засобів лише в інтактних тварин?

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

З усього вищевикладеного можна зробити висновок про те, що дисертаційна робота Горопашної Дарини Олександрівни «Фармакологічне дослідження протизапальних, кардіопротекторних та нейротропних властивостей нативного та модифікованого L-аргініном екстрактів пагонів малини (*Rubus idaeus* L.)» є закінченою, самостійною науково-дослідною роботою.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, обсягом проведених досліджень, рівнем виконання, повнотою публікацій дисертаційна робота Горопашної Д. О. 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 клінічної фармакології

Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету,

доктор медичних наук, професор

Ігор КІРЕЄВ