

## РЕЦЕНЗІЯ

професора кафедри клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, декана факультету медико-фармацевтичних технологій Національного фармацевтичного університету, доктора біологічних наук, професора Набоки Ольги Іванівни

**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 теми.** На сьогоднішній день захворювання, що супроводжуються хронічним запаленням, оксидативним стресом та ураженням серцево-судинної системи, залишаються однією з провідних причин інвалідизації та смертності в усьому світі. Згідно з сучасними даними, патогенез таких станів, як метаболічний синдром, кардіоміопатії, атеросклероз та хронічні нейрозапальні порушення, безпосередньо пов'язаний із дисбалансом у системі «вільнорадикальне окиснення – антиоксидантний захист» (Miao et al., 2021; López-Muñoz et al., 2022). Проблема створення нових засобів із протизапальними, кардіопротекторними та нейротропними властивостями, що мають добрий профіль безпеки, є актуальною в контексті зростаючої резистентності до традиційних препаратів та необхідності комбінованої дії (Căta et al., 2021). У цьому аспекті фітопрепарати становлять особливий інтерес, адже завдяки наявності комплексу біологічно активних речовин вони здатні діяти на кілька ланок патологічного процесу одночасно (Amini et al., 2023).

Пагони малини звичайної (*Rubus idaeus* L.), які є джерелом катехинів і флавоноїдів, традиційно залишались поза увагою фармакологічних досліджень, хоча сучасні роботи підтверджують їхню високу антиоксидантну та протизапальну активність (Kumar et al., 2022). При цьому у процесі

обрізання кущів малини щорічно утворюється значний обсяг вторинної сировини, що створює доступну базу для виробництва нових лікарських засобів. Особливу новизну представляє модифікація екстракту пагонів малини амінокислотою L-аргініном з утворенням іонізованих форм катехинів. Молекулярний докінг доводить, що такі форми мають підвищену здатність до інгібування ключових ферментів запалення – фосфоліпази A2, ЦОГ-2 та 5-ЛОГ (Maslov et al., 2024), що теоретично підвищує їхню біологічну активність.

Таким чином, проведення фармакологічного дослідження нативного та модифікованого L-аргініном екстрактів пагонів малини є обґрунтованим і актуальним у контексті пошуку ефективних фітопрепаратів для лікування станів, зумовлених запаленням, кардіо- та нейропатіями.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Аспекти наукової новизни сформульовані коректно, їх кількість та кваліфікаційні ознаки відповідають нормативним вимогам. У роботі вперше проведено дослідження фармакологічних властивостей нативного та модифікованого L-аргініном екстрактів пагонів малини. Експериментально доведено, що досліджувані екстракти практично нетоксичні ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) за одноразового введення та є безпечними при тривалому застосуванні.

Дисертанткою вперше досліджено фармакологічні властивості нативного (ЕПМ) та модифікованого L-аргініном (РубусАрг) екстрактів пагонів малини на різних експериментальних моделях ексудативного запалення та ураження міокарду та доведено переваги використання РубусАрг. За даними проведеного молекулярного докінгу було розраховано  $ED_{50}$  за протизапальною активністю, що надалі було підтверджено в експерименті на тваринах. За умов гострого інфаркту міокарда та кардіоміопатії, а також метаболічного синдрому у щурів встановлені кардіопротекторні властивості ЕПМ і РубусАрг. Дисертанткою виявлені помірні нейротропні властивості цих екстрактів та досліджено лікарську форму гранул РубусАрг.

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

**Теоретичне і практичне значення отриманих результатів.** Одержані дисертанткою результати є підґрунтям для створення лікарських засобів на основі нативного та модифікованого екстрактів пагонів малини, які мають полімодальну дію та сприятливий профіль безпеки. Результати проведеного молекулярного докінгу довели переваги застосування іонізованих екстрактів, що є теоретичною основою для розробки нових ліків.

Фрагменти дисертаційної роботи було впроваджено у навчальний процес 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, а також на ТОВ "Здравофарм", де планується випуск гранул РубрусАрг.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956), в якій дисертантка є співвиконавцем.

**Повнота викладення матеріалів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи висвітлені у 18 наукових працях, з яких 2 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 – в іноземних періодичних виданнях, індексованих в SCOPUS, 1 стаття у закордонному виданні, 2 деклараційних патентах України на винахід та 10 публікацій у матеріалах конференцій.

**Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту.**

Дисертаційна робота Горопашної Дарини Олександрівни є закінченою науковою роботою, яка побудована за традиційною схемою відповідно до чинних вимог, викладена на 165 сторінках основного комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та

узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, який включає 210 бібліографічних описів, додатків. Робота ілюстрована 28 таблицями і 25 рисунками.

*Анотація* дисертації представлена українською та англійською мовами, за оформленням, обсягом і змістом відповідає останнім встановленим вимогам, містить список публікацій здобувачки. Сукупність ключових слів відповідає основному змісту наукової праці.

У *вступі* надано дані щодо актуальності теми, наведені мета та завдання дослідження, об'єкт і предмет дослідження, методи дослідження, наведена наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, висвітлено особистий внесок дисертантки, апробацію матеріалів дисертації, публікації, обсяг і структуру дисертації.

*Огляд літератури* «Ботанічна характеристика, хімічний склад та застосування в медицині малини звичайної (*Rubus idaeus* L.)» містить 2 підрозділи «Ботанічна характеристика малини звичайної та хімічний склад рослини» та «Застосування малини звичайної у медицині, експериментальні та клінічні дослідження фармакологічної дії та безпечності».

На основі даних вітчизняної та закордонної літератури проведено глибокий фармакологічний та фармакогностичний аналіз щодо властивостей біологічно активних речовин малини та їх терапевтичної дії.

У розділі «*Матеріали і методи дослідження*» надано характеристику використаних фітосполук та препаратів порівняння, детально описано методики експериментальних досліджень фармакологічних властивостей екстрактів, розподіл груп тварин під час проведення експериментів, наведено методи токсикологічних, біохімічних, гістологічних, нейрофізіологічних, інструментальних досліджень, а також методика молекулярного докінгу. Наведені методи біохімічних та морфофункціональних досліджень є сучасними та відповідають поставленій меті та завданням дисертації. Усі експериментальні дослідження були схвалені комісією НФаУ з біоетики.

У третьому розділі «Дослідження токсикологічних властивостей нативного та модифікованого екстракту пагонів малини звичайної (*Rubus idaeus* L.)» представлено результати дослідження гострої та підгострої ЕПМ і РубусАрг при внутрішньошлунковому введенні мишам і щурам. Встановлено, що досліджені екстракти малини відносяться до практично нетоксичних речовин ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг). За результатами підгострої токсичності встановлено, що ЕПМ і РубусАрг за тривалого використання не чинять негативного впливу на організм піддослідних тварин.

Четвертий розділ дисертаційної роботи «Експериментальне вивчення протизапальних властивостей нативного та модифікованого L- аргініном екстракту малини звичайної» містить 3 підрозділи, у яких надано дані щодо порівняння антиексудативних властивостей ЕПМ і РубусАрг з екстрактами листа малини, результати молекулярного докінгу та розрахунку ЕД50 за протизапальною дією, а також проведено порівняння ефектів ЕПМ і РубусАрг з диклофенаком натрію, кверцетином і катехіном на моделях карагенінового та зимозанового набряку лап у щурів. Дисертанткою доведено переваги застосування РубусАрг перед кверцетином і катехіном. За виразністю протинабрякової дії РубусАрг дещо поступався диклофенаку натрію на простагландиновій фазі набряку, проте переважав його за впливом на лейкотрієнову фазу запалення. Порівняльний аналіз антиексудативної дії розрахованих методом докінгу доз показав, що ЕД50 РубусАрг менша ніж ЕД50 ЕПМ.

Результати проведеного дослідження показали перспективи застосування РубусАрг і ЕПМ як протинабрякових засобів.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи наведені дані «Дослідження кардіопротекторних та нейротропних властивостей нативного та модифікованого L-аргініном екстрактів пагонів малини».

На моделях адреналін-гидрокортизонового інфаркту міокарда у щурів, доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів, метаболічного синдрому, індукованого введенням фруктози, дисертанткою на основі біохімічних,

гістологічних методів дослідження та показників ЕКГ встановлено наявність кардіопротекторних властивостей ЕПМ і РубусАрг. Так, за умов адреналін-гидрокортизонового ураження міокарда ЕПМ і РубусАрг при лікувально-профілактичному режимі введення вірогідно збільшували виживання тварин, зменшували інтенсивність процесів інтоксикації, вільнорадикального окиснення, цитолізу та вірогідно зменшували вміст кардіоспецифічних маркерів цитодеструкції - МФ-КФК та ЛДГ<sub>1</sub>, покращували показники ЕКГ. Морфологічними дослідженнями встановлено, що уведення ЕПМ і РубусАрг приводить до зменшення проявів ішемії міокарда, процесів альтерації та сприяє прискоренню організації осередків некрозу.

За умов доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів застосування ЕПМ і РубусАрг сприяло збільшенню виживання тварин, знижувало активність процесів ліпоперокисної деструкції. Слід зазначити, що за більшістю досліджених показників ЕПМ і РубусАрг або перевищують, або діють на рівні кверцетину та вірогідно перевершують кардіопротекторну дію катехіну. На тлі метаболічного синдрому у щурів, індукованого введенням фруктози виявлено, що ЕПМ і РубусАрг здатні коригувати порушений вуглеводний та ліпідний обмін. За впливом на показники вуглеводного обміну РубусАрг тенденційно наближалася за своєю активністю до препарату порівняння метформіну, а за впливом на показники ліпідного обміну, ЕПМ і РубусАрг перевищували ефект усіх досліджених засобів.

Дисертанткою встановлено помірні нейротропні властивості РубусАрг і ЕПМ у вигляді помірної стимулювальної дії локомоторної та дослідницької активності без інтенсифікації емоційного та вегетативного супроводу поведінкових реакцій. Дослідження гранул РубусАрг, які містили екстракт пагонів малини звичайної, L-аргінін та інозитол, показали наявність помірної протитривожної дії та зменшення інтенсивності вегетативного супроводу поведінкових реакцій.

У розділі *«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»* авторка підбиває підсумки наведених у роботі результатів дослідження, докладно і

доказово пояснюючи найбільш важливі факти і положення дисертаційної роботи. На основі комплексного аналізу власних досліджень та даних літератури дисертантка робить переконливі висновки щодо перспективності застосування РубусАрг для корекції низки запальних процесів, уражень міокарда, метаболічного синдрому та інших патологічних станів, спричинених оксидативним стресом, а також як засобу корекції негативних вегетативних реакцій.

Загальні *висновки* дисертаційної роботи (12 висновків) відповідають завданням роботи, написані обґрунтовано, наведені кількісні показники вказують на необхідність широкого впровадження даних наукових розробок у клінічну практику.

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

У *додатках* наведено список публікацій дисертантки та апробація роботи, дані щодо двох наявних патентів України, акти впровадження результатів дослідження у науково-педагогічний процес кафедр закладів вищої освіти України та ТОВ «Здравофарм», а також деякі таблиці та рисунки розділу 5.

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

Дослідження, які були проведені в межах дисертаційної роботи виконані на сучасному науковому рівні, мають практичне значення та теоретичне обґрунтування. Застосовані методи статистичного аналізу забезпечили достовірність отриманих результатів. Кількість експериментальних методик та об'єм проведених експериментальних досліджень відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Висновки обґрунтовані та відображають результати проведених експериментів.

Зазначене дає підставу вважати, що наукові положення та висновки дисертаційної роботи Горопашної Д.О. є повністю обґрунтованими, узгодженими з метою і завданнями дослідження.

**Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.** Ознак порушень принципів академічної доброчесності не виявлено.

**Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та анотації**

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає, проте є деякі недоліки, зауваження та дискусійні моменти:

1. При рецензуванні роботи звертали на себе увагу опечатки, граматичні та стилістичні помилки.
2. У розділі 2 було б доцільно навести дизайн дослідження.
3. У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» доцільно було б зробити узагальнюючу таблицю щодо властивостей та механізмів реалізації дії ЕПМ і РубусАрг.

У якості дискусії пропоную дисертантці відповісти на такі запитання:

1. Чому при вивченні кардіопротекторної дії ЕПМ і РубусАрг на тлі адреналін-гідрокортизонового інфаркту у щурів Ви не використовували тропаніновий тест?
2. Ви досліджували ефективність ЕПМ і РубусАрг за метаболічного синдрому у щурів, індукованого введенням фруктози. Обґрунтуйте вибір саме цієї моделі?
3. Які можливі протипоказання для гранул РубусАрг?

**Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».** 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 працею та за актуальністю теми, метою і завданнями дослідження, обґрунтованістю та достовірністю

отриманих результатів, їх науковою новизною і практичною значимістю, якістю оформлення та повнотою викладу та кількістю публікацій 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 дисертантка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

**Рецензент:**

професор кафедри клінічної лабораторної діагностики,  
мікробіології та біологічної хімії, декан факультету  
медико-фармацевтичних технологій  
Національного фармацевтичного університету,  
доктор біологічних наук, професор

Ольга НАБОКА