

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, завідувача кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, професора Марчишин Світлани Михайлівни на дисертаційну роботу Горопашної Дарини Олександрівни «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. В останні роки в усьому світі, незважаючи на значні успіхи в створенні синтетичних лікарських засобів, зростає популярність фітотерапії. Фітозасоби зазвичай мають гарний профіль безпеки і, завдяки сумі наявних біологічно активних речовин (БАР), для них характерна полімодальність ефектів, також вони впливають на різні ланки патологічного процесу. Таким чином, різнобічна спрямованість дії, полівалентність фітопрепаратів є суттєвою перевагою над багатьма синтетичними засобами.

Одним з сучасних напрямків підвищення ефективності ліків, у тому числі і фітозасобів, є їх модифікація, зокрема додавання амінокислот, що теоретично може покращити їхню фармакологічну активність, біодоступність та дозволить розширити номенклатуру вітчизняних фітопрепаратів. Перспективним об'єктом для вирішення цих питань є екстракти з пагонів малини звичайної (*Rubus idaeus* L.), одержані

співробітниками кафедри загальної хімії НФаУ та кафедри фармакогнозії та нутриціології НФаУ під керівництвом д. фарм.н., проф. Колісника С. В. та д. фарм.н., проф. Комісаренко А.М.

Дисертаційна робота Горопашної Дарини Олександрівни присвячена дослідженню фармакологічних властивостей нативного (ЕПМ) та модифікованого L-аргініном (умовна назва РубусАрг) екстрактів пагонів малини звичайної. Представлена робота є актуальним і своєчасним дослідженням у контексті пошуку безпечних та ефективних засобів для лікування запальних захворювань та уражень серцево-судинної системи.

Отже, мета поставлена дисертанткою – оцінка впливу нативного та модифікованого L- аргініном екстрактів пагонів малини на запальний процес, ураження міокарда та функціональний стан ЦНС, є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація виконана за планом 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

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

Автор методично правильно підійшла до вирішення поставлених завдань з використанням сучасних високоінформативних методів дослідження з наступною статистичною обробкою результатів дослідження із використанням пакету прикладних статистичних програм, що забезпечило достовірність та репрезентативність отриманих результатів.

Об'єм проведених досліджень є цілком достатнім для реалізації мети і поставлених завдань дисертаційного дослідження, а кількість методів досліджень дозволяє у повній мірі вирішити поставлені завдання. Сформульовані дисертанткою висновки впливають із отриманих фактичних

результатів, що дозволяє вважати їх обґрунтованими та вірогідними. Результати досліджень достатньо представлені на науково-практичних конференціях, опубліковані в наукових статтях та патентах.

Наукова новизна результатів дослідження

Сформульовані у дисертаційній роботі наукові положення, висновки та рекомендації є значними для науки та практики, їх кількість та кваліфікаційні ознаки відповідають нормативним вимогам. Результати проведеного молекулярного докінгу дозволили теоретично розрахувати ЕД₅₀ за протизапальною активністю, яка надалі була підтверджено в експерименті на тваринах.

Дисертанткою вперше досліджено фармакодинаміку ЕПМ та РубусАрг на різних експериментальних моделях запалення та ураження міокарда, що є підґрунтям для розробки препаратів протизапальної, кардіопротекторної та нейротропної дії.

Уперше було досліджено лікарську форму гранул РубусАрг як потенційного нейротропного засобу та виявлено його позитивний вплив на вегетативні реакції.

Наукова новизна дисертаційного дослідження підтверджена патентами України на корисну модель № 157904 від 11.12.2024) та №158347 від 01.07.2024).

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів

Одержані результати є теоретичним підґрунтям для створення лікарських засобів із протизапальною, кардіопротекторною та нейротропною активністю на основі нативного та модифікованого екстрактів пагонів малини, що мають широкий спектр фармакологічної дії, а також сприятливий профіль безпеки.

Встановлення ролі модифікації екстрактів амінокислотами може бути підґрунтям розробки нових, вискоєфективних засобів терапії захворювань людини.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, 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 у виробничий процес ТОВ "Здравофарм"; про що є відповідні акти впроваджень.

Сформульовані висновки впливають із отриманих фактичних результатів експериментальних досліджень, що дозволяє вважати їх обґрунтованими та вірогідними.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків

Обсяг основного тексту дисертації складає 165 сторінки друкованого тексту та складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження» та 3 розділів з результатами 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.

Робота починається з **анотацій** українською та англійською мовами, в яких стисло представлено результати проведених дисертаційних досліджень. Англійська анотація повністю відповідає анотації українською мовою.

Вступ характеризується загальноприйнятим порядком викладення матеріалу. Дисертантка актуалізує обрану проблематику та обґрунтовує доцільність створення засобів протизапальної та кардіопротекторної дії на основі екстрактів нативного екстракту пагонів малини та його модифікації з L-аргініном. Вступ демонструє розуміння проблематики та логічно

підводить до формулювання мети й завдань дослідження. У вступі дисертанткою наведено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, надано інформацію щодо публікацій та апробації результатів досліджень.

Огляд літератури проведено з використанням достатнього об'єму вітчизняної та закордонної літератури і базується на ретельному аналізі сучасних джерел літератури та залученням баз даних Scopus, PubMed, Web of Science.

Даний розділ структуровано на 2 підрозділи, у яких висвітлено сучасний стан даних щодо складу біологічно активних речовин малини, особливостям їх впливу на організм та застосування препаратів малини звичайної у медицині та фармації.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» надано інформацію про використання експериментальних тварин, досліджуваних екстрактів та препаратів порівняння при виконанні дисертаційних досліджень.

Під час виконання дисертаційної роботи використано комплексний підхід із низки фармакологічних, токсикологічних, біохімічних, нейрофізіологічних, морфологічних та статистичних методів досліджень, які відповідають сучасним вимогам, поставленим завданням та забезпечують достовірність результатів дослідження і відповідають сучасному науковому рівню.

У третьому розділі дисертаційної роботи дисертанткою досліджено гостру та підгостру токсичність нативного та модифікованого L-аргініном екстракту малини звичайної (*Rubus idaeus* L.) за умов внутрішньошлункового введення мишам та щурам. При дослідженні гострої токсичності за внутрішньошлункового введення мишам встановлено, що нативний та модифікований екстракти пагонів малини належать до IV класу токсичності сполук за класифікацією Hodge та Sterner (практично нетоксичні речовини – $LD_{50} > 5000$ мг/кг).

При дослідженні підгострої токсичності екстрактів пагонів малини впродовж 28 діб у піддослідних тварин не спостерігалось летальності, суттєвих змін маси тіла, фізіологічного стану тварин та змін основних біохімічних показників. Це стало підґрунтям для подальшого вивчення фармакологічних властивостей екстрактів без ризику токсичного впливу на організм.

У **четвертому 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-етанольного екстракту пагонів малини (ЕПМ) перед іншими екстрактами пагонів та листя малини.

Для підтвердження гіпотези щодо більшої фармакологічної активності іонізованих форм катехінів, які переважають в екстракті пагонів малини, дисертанткою проведено молекулярний докінг протизапальної і антиоксидантної дії основних компонентів екстракту пагонів малини звичайної – (+)-катехіну та епікатехіну та теоретично розраховано доза іонізованих форм (+)-катехіну за даними активностями, яку було підтверджено в подальших дослідженнях.

На моделях карагенінового та зимозанового набряку у щурів було доведено вплив екстрактів пагонів малини як на лейкотриєнову, так і на простагландинову фазу запалення.

Встановлено, що за антиексудативною активністю модифікований L-аргініном екстракт пагонів малини (умовна назва – РубусАрг) був ефективніший за нативний екстракт пагонів малини (ЕПМ), а доза, в якій виявився антиексудативний ефект ЕПМ була в 4 рази вища, ніж РубусАрг. За антиексудативною дією екстракти переважали ефект катехіну та кверцетину, а за зимозанового набряку – ефект натрію диклофенаку.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню кардіопротекторної дії нативного та модифікованого L-аргініном екстрактів пагонів малини за умов адреналін-гідрокортизонового інфаркту міокарда у

щурів, доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів, метаболічного синдрому, індукованого введенням фруктози, а також проведено вивчення нейротропних властивостей ЕПМ та РубусАрг.

Дисертанткою встановлено наявність кардіопротекторних, метаболітотропних на нейротропних властивостей досліджених екстрактів.

Так, за умов експериментально інфаркту міокарда у щурів, викликаного введенням адреналіну гідрохлориду та суспензії гідрокортизону ацетату, використання нативного екстракту пагонів малини ЕПМ та модифікованого L-аргініном РубусАрг, вірогідно збільшувало виживання тварин, зменшувало інтенсивність процесів інтоксикації, вірогідно зменшувало рівень маркерних ферментів ушкодження міокарда, інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення та цитолізу, а також сприяло покращенню показників ЕКГ.

Результати гістологічних досліджень підтвердили наявність кардіопротекторної дії досліджених екстрактів та переваги РубусАрг перед кверцетином та катехіном.

За умов експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів також доведено антиокислювальний та цитопротекторний механізм реалізації кардіопротекторної дії екстрактів, особливо РубусАрг.

За умов метаболічного синдрому у щурів, індукованого введенням фруктози, дисертанткою було встановлено, що ЕПМ та РубусАрг здатні коригувати порушений вуглеводний та ліпідний обмін.

За впливом на показники вуглеводного обміну ефект РубусАрг тенденційно наближався до ефекту препарату порівняння метформіну та перевищував дію катехіну та кверцетину. За впливом на показники ліпідного обміну ефективність екстрактів пагонів малини була вища за препарати порівняння.

За проведених низки нейрофізіологічних досліджень встановлено наявність у ЕПМ та РубусАрг помірної нейротропної активності. Дані екстракти чинили помірну стимулювальну дію на показники локомоторної та

дослідницької активності, але цей ефект не супроводжувався інтенсифікацією емоційного та вегетативного супроводу поведінкових реакцій.

Дослідження лікарської форми, а саме гранул РубусАрг, які містили екстракт пагонів малини звичайної, L-аргінін та інозитол, показали, що РубусАрг зменшує інтенсивність вегетативного супроводу поведінкових реакцій та чинить легку протитривожну дію, що дозволяє його рекомендувати за стресорних ситуацій.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» присвячено систематизації отриманих результатів. Автор порівняла результати власних досліджень з даними наукових джерел; наведено можливі механізми реалізації фармакологічної активності застосування екстрактів пагонів малини, що дозволяє зробити висновок про перспективи подальшого поглибленого вивчення РубусАрг як перспективного вітчизняного протизапального та кардіопротекторного засобу для профілактики та комплексної терапії захворювань людини, та засобу для корекції порушених вегетативних поведінкових реакцій.

Представлені узагальнення є логічними, глибокими та науково обґрунтованими.

Загальні **висновки** дисертаційної роботи відповідають поставленим завданням та узагальнюють результати експериментів.

Список використаних джерел оформлено відповідно до чинних вимог.

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

Повнота викладу основних наукових положень, висновків в опублікованих працях

Результати дисертаційної роботи опубліковано у 6 статтях, 3 з яких у профільних журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus, 2 – у фахових виданнях України, 1 – у закордонному виданні. Основні положення дисертації оприлюднено на наукових форумах різного рівня, відповідно опубліковано 10 тез доповідей. За темою дисертаційної роботи одержано 2 деклараційних патенти на корисну модель. У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Дисертаційна робота не має суттєвих недоліків та не містить ознак академічного плагіату.

У цілому оцінюючи дисертаційну роботу позитивно, відзначаючи її безперечну актуальність, наукову новизну та практичне значення, необхідно висловити деякі зауваження та побажання:

1. У дисертації подекуди зустрічаються стилістично недосконалі вислови, у деяких місцях зустрічається дублювання інформації.

2. Вважаю, що в роботі доцільно було б подати дані кореляційного аналізу між антиоксидантною активністю та маркерними показниками цитолізу, кардіоспецифічними ферментами тощо.

3. У роботі не завжди наведено аргументи щодо вибору препаратів порівняння.

4. У розділі 1 не було необхідності давати такий детальний опис ботанічної характеристики, хімічного складу малини звичайної, адже представлена робота фармакологічного спрямування, а не фармакогностичного.

5. 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. Чому для іонізації нативного екстракту пагонів малини ви обрали саме L-аргінін?

2. З якою метою ви представили фармакологічну активність катехіну, якщо він не є лікарським препаратом?

3. Чим, на ваш погляд, обумовлені протизапальні властивості екстрактів пагонів малини?

4. Які основні ланки механізму дії екстрактів пагонів малини?

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

Дисертація 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.

Дисертаційна робота містить науково обґрунтовані положення з фармакології, що в сукупності становлять суттєвий внесок до вирішення актуального науково-практичного завдання фармакології з розробки та дослідження засобів на основі екстрактів пагонів малини для лікування запальних, кардіологічних захворювань, метаболічного синдрому, а також як коректора вегетативних реакцій.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, обсягом проведених досліджень, рівнем виконання, повнотою публікацій дисертаційна робота Горопашної Дарини Олександрівни «Фармакологічне дослідження протизапальних, кардіопротекторних та нейротропних властивостей нативного та модифікованого L-аргініном екстрактів пагонів малини (*Rubus idaeus* L.)» 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» .

Офіційний опонент

Завідувач кафедри фармакогнозії з медичною
ботанікою Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України,
доктор фармацевтичних наук, професор



С. М. Марчишин

