

## ВІДЗИВ

офіційного опонента д.б.н. Бондаренко Л.Б. на дисертаційну роботу **МАРХОНЬ НАТАЛІ ОЛЕКСАНДРІВНИ** "Нейрофармакологічна активність фітоекстрактів та екстракту маточного молочка за умов експериментального метаболічного синдрому", подану в спеціалізовану Вчену раду Д 26.550.01 на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 –фармакологія

**1. Актуальність дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами.**

Зростаюча частота випадків розвитку метаболічного синдрому (МС) у різновікових популяціях, широкий комплекс, зумовлених цим станом, метаболічних, гормональних та клінічних порушень (стійкість до інсуліну та/або толерантність до глюкози, артеріальна гіпертензія, вісцеральне ожиріння і атерогенна дисліпідемія), зростання ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань, атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і цукрового діабету (ЦД) II типу зумовлюють актуальність пошуку нових засобів та методів лікування цієї патології. Крім того, МС, ймовірно, є сполучною ланкою між серцево-судинними і цереброваскулярними захворюваннями, включаючи інсульт. Вивчення різних факторів в етіопатогенезі МС як екзогенних (середовищних), так і генетичних відкриває нові можливості у лікуванні даного патологічного стану та сприяє формуванню нових медичних технологій.

Результати наукових досліджень останніх десятиріч дозволяють розглядати антиоксиданти в якості одного з перспективних напрямів нейропротекції і фармакотерапії у комплексному лікуванні метаболічного синдрому.

Не зважаючи на інтенсивний науковий пошук у даній галузі, сучасні синтетичні антиоксиданти не завжди виявляють значну терапевтичну ефективність в умовах клініки, і, до того ж, відзначаються рядом небажаних побічних ефектів при тривалому застосуванні. Таким чином, пошук принципово нових лікарських засобів, здатних відвертати чи суттєво сповільнювати розвиток порушень ЦНС за умов метаболічного синдрому є нагальним завданням сучасної фармакології.

На особливу увагу у цій галузі досліджень заслуговує пошук природних антиоксидантів в якості засобів фармакотерапії метаболічних, гормональних та клінічних порушень, які супроводжуються активацією процесів вільнорадикального окиснення, які б відрізнялися високою фармакологічною активністю та низькою токсичністю порівняно з іншими синтетичними лікарськими засобами, які протягом останніх десятиріч були впроваджені у клінічну практику. Основними напрямками у сучасній фітотерапії метаболічного синдрому є стабілізація гіпоглікемічного, гіполіпідемічного та антигіпертензивного станів, покращення реологічних властивостей крові та судинної проникності, усунення ендотеліальної дисфункції, корекція ожиріння, поліпшення засвоєння інсуліну, нормалізація мікроциркуляції серця та мозку, психоемоційного стану. Враховуючи широкий діапазон терапевтичних доз, різнобічні фармакотерапевтичні ефекти, зумовлені наявністю цілого комплексу біологічно активних речовин, м'якість дії, можливість тривалого їх використання без небезпеки виникнення побічних ефектів, фітопрепарати та апіпрепарати можуть розглядатись у якості перспективних засобів корекції проявів симптомокомплексу

метаболичного синдрому та стимульованого оксидативного стресу, асоційованого з його перебігом

Обрана Мархонь Н.О. тема кандидатської дисертації, враховуючи все вищезгадане, безсумнівно є актуальною і одержані результати можуть мати велике наукове та практичне значення.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та є фрагментом НДР: «Системна фармакологія неопіїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах експериментальних патологічних станів» (№ держреєстрації 0114U000935).

## **2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Мархонь Н.О. на належному методичному рівні на моделі *in vivo* із залученням широкого спектру сучасних фармакологічних, біохімічних, математичних та статистичних методів проведено поглиблене дослідження нейрофармакологічної активності екстрактів лікарських рослин та маточного молочка за умов експериментального метаболічного синдрому. Дисертантом особисто проведений патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за даною тематикою, на основі яких написано огляд літератури, де детально викладений сучасний стан проблеми, виділено вузлові проблемні питання, обґрунтовано актуальність обраної теми та новизни очікуваних результатів, зроблено логічний перехід до чіткого і конкретного формулювання мети та завдань роботи. Автором самостійно освоєна та відтворена модель метаболічного синдрому, у відповідності з якою виконані

експериментальні дослідження. Адекватність використаної моделі та методів, вірогідність одержаних результатів підтверджені проведеною автором статистичною обробкою даних експериментальних робіт і не викликають сумнівів. Висновки, сформульовані Мархонь Н.О. на основі аналізу та статистичної обробки результатів експериментальних досліджень логічно витікають із їх детального обговорення, проведеного автором, і є цілком обґрунтованими.

### **3. Ступінь новизни наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Вперше Мархонь Н.О. встановлено, що за умов експериментального відтворення метаболічного синдрому застосування екстрактів листя кропиви дводомної, плодів горобини звичайної та маточного молочка здатне сприяти регресу метаболічних порушень: зменшувати в крові вміст глюкози, тригліцеридів, загального холестерину, атерогенних ліпопротеїнів низької щільності.

В експерименті показана наявність церебро- та вазопротекторної активності у екстрактів листя кропиви дводомної, листя волоського горіху, плодів горобини звичайної, листя малини звичайної, маточного молочка та ресвератролу на тлі метаболічного синдрому.

Вперше встановлено, що використання екстракту маточного молочка сприяє відновленню клітинного складу САЗ зони гіпокампа та структури його гемомікроциркуляторного русла при метаболічному синдромі і тим самим попереджує розвиток когнітивних порушень.

#### **4. Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових праць, в яких повною мірою відображено її зміст, з них 7 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття в закордонному періодичному науковому виданні, 1 інформаційний лист про нововведення в охорону здоров'я України, 11 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій та з'їздів.

Опубліковані праці та автореферат повністю відображають одержані здобувачем результати та викладені в дисертації наукові положення.

#### **5. Важливість результатів дослідження для науки і практики, шляхи їх використання.**

Практичне значення роботи визначається обґрунтуванням перспективності створення на основі фітотерапевтичних (ресвератрол та екстракт плодів горобини звичайної) та апітерапевтичних (екстракт маточного молочка) препаратів засобів корекції патологій ЦНС за умов метаболічного синдрому.

Крім того, результати досліджень були впроваджені в навчальну та наукову роботу кафедр фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Буковинського державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Запорізького державного медичного університету; кафедр медичної біології Тернопільського державного медичного університету,

Буковинського державного медичного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», а також кафедри загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і науково-виробничий процес фармацевтичної компанії НВК ТОВ «Віларус» (м. Ладижин, Україна).

## **6. Характеристика дисертаційної роботи.**

Дисертація Мархонь Н.О. є цілісною і завершеною науковою роботою, написаною за класичною схемою.

Дисертація складається з анотації, списку друківаних праць, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 377 посилань (з них 135 – кирилицею і 242 – латиницею) та додатків. Дисертаційна робота викладена на 236 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 27 таблицями та 12 рисунками.

Анотація повно та вичерпно висвітлює основні положення дисертаційної роботи та дає їй адекватне узагальнення.

У вступі чітко та вичерпно висвітлені розділи присвячені актуальності обраної теми, мети і завданням дослідження, науковій новизні результатів, їх практичному значенню, особистому внеску здобувача, апробації роботи.

Огляд літератури написаний логічно, детально, послідовно, містить достатню кількість посилань для ґрунтовного підтвердження висловлювань автора. Очевидним є добре знайомство автора із сучасною зарубіжною літературою, що дає йому можливість на основі проведеного огляду літературних джерел

отримати чітке уявлення про стан досліджуваної проблеми на міжнародному науковому рівні.

Розділ, що описує матеріали та методи досліджень містить достатньо детальний опис експериментальних моделей. При описанні окремих методів детально описаний хід їх виконання, наведені принципи використовуваних методів, дані конкретні посилання на описувані методи.

Опис застосованих процедур поданий детально, таким чином, що їх можна відтворити.

Глава 3 присвячена дослідженням впливу ресвератролу, екстрактів лікарських рослин і маточного молочка на обмін ліпідів та глюкози, а також прояви оксидативного стресу у крові щурів за умов відтворення метаболічного синдрому. Вона містить детальну оцінку параметрів вуглеводного та ліпідного обміну, а також активності процесів вільнорадикального окислення за умов експериментального відтворення метаболічного синдрому у щурів та при курсовому введенні досліджуваних екстрактів та препаратів. В результаті проведеного автором експериментально відтворення метаболічного синдрому було відзначено зростання надлишкової маси тіла, розвиток глюкозорезистентності, гіперглікемії, атерогенної дисліпідемії, оксидативного та карбонільного стресу в сироватці крові тварин. Автором показано, що введення протягом 2-х тижнів екстрактів листя кропиви та маточного молочка сприяло зниженню надлишкової маси тіла експериментальних тварин. Крім того Мархонь Н.О. продемонстровано, що курсове використання екстрактів листя кропиви дводомної, плодів горобини звичайної, маточного молочка, листя малини звичайної, а також ресвератролу у найбільшій мірі (по відношенню до інших засобів) знижує вираженість проявів глюкозорезистентності та рівнів гіперглікемії.

Найбільш ефективними засобами стосовно зниження вмісту різних фракцій холестерину і тригліцеридів у щурів з метаболічним синдромом виявились ресвератрол, екстракти горіху, малини та маточного молочка, а стосовно показників вільнорадикального окиснення ліпідів та білків - екстракти горобини, малини, маточного молочка та ресвератрол. Крім цього, екстракт маточного молочка сприяв відновленню активності системи антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів за умов метаболічного синдрому.

У главі 4 наведені результати власних досліджень, що відображають характеристику впливу ресвератролу та екстрактів лікарської рослинної сировини і маточного молочка у порівнянні з пірацетамом на поведінкові реакції, та умовно-рефлекторну активність щурів з експериментальним метаболічним синдромом.

Показано, що розвиток метаболічного синдрому призводить до пригнічення локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності тварин в тесті «Відкрите поле», погіршення процесів навчання в тесті УРПУ та розвитку депресії. Екстракти горобини, горіху, малини, кропиви та ресвератрол найсильніше активують процеси збудження у нервовій системі та коригують пригнічення поведінкових реакцій. Щодо розвитку когнітивного дефіциту, то найкраще його гальмують екстракти маточного молочка, горобини та ресвератрол, які за своїм ноотропним потенціалом переважають препарат порівняння пірацетам. Ці ж препарати і екстракт кропиви виявились найбільш ефективними щодо проявів депресії на тлі метаболічного синдрому.

У главі 5 наведені результати оцінки ролі процесів вільнорадикального окиснення, стану систем антиоксидантного захисту, обміну оксиду азоту та гістоморфометричних змін в головному мозку щурів за умов експериментального метаболічного



синдрому і визначення їх значення у механізмах нейропротекції засобів природного походження. За умов метаболічного синдрому в гомогенаті кори головного мозку на тлі зниження активності супероксиддисмутази було відзначено зростання вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів, окисної модифікації білків та метаболізму оксиду азоту. Введення екстрактів горобини, маточного молочка та ресвератролу дозволяло послабити наслідки оксидативного стресу та підвищити активність системи антиоксидантного захисту. Крім того було показано, що метаболічний синдром супроводжується зростанням числа гіперхромних нейронів і клітин-тіней, посиленням загибелі частини нейронів, зменшенням чисельної щільності нейронів, зростанням числа апоптично та деструктивно змінених нейронів в САЗ зоні гіпокампу. Позитивному відновленню стану нейронального, гліального та судинного компонентів гіпокампа та неокортекса сприяв екстракт маточного молочка, тоді як екстракт плодів горобини — захисту гемомікроциркуляторного русла гіпокампа.

У розділі присвяченому аналізу та узагальненню одержаних результатів (глава 6) поданий розширений порівняльний аналіз наведених у попередніх главах експериментальних даних. Мархонь Н.О. провела порівняльний системний аналіз фармакологічної активності засобів природного походження. Було виявлено два прямих кореляційних зв'язки: перший – між рівнем загального холестерину в сироватці крові та іммобільністю тварин у тесті Порсолта, що може свідчити про взаємозв'язок показника дисліпідемії з проявами депресивності тварин на тлі метаболічного синдрому; другий – між рівнем тригліцеридів та значеннями рухової активності в тесті «Відкрите поле», що, в свою чергу, також вказує на зв'язок проявів дисліпідемії з порушеннями поведінкових

реакцій. В результаті проведеного аналізу можна припустити, що дисліпідемія відіграє більш значну роль, ніж гіперглікемія в процесі розвитку порушень ЦНС у тварин з індукованим метаболічним синдромом.

Завдяки використанню однофакторного дисперсійного аналізу з залученням критерію Дункана для множинного порівняння показників встановлено, що у порівнянні з іншими засобами введення ресвератролу найбільшою мірою сприяло зниженню рівня ЛПНЩ і підвищенню ЛПВЩ, а також зростанню показника ниркового рефлексу тварин. У свою чергу використання екстракту маточного молочка сприяло в значній мірі зниженню рівнів ТГ та АФГ, показників метаболічного індексу та іммобільності в тесті примусового плавання, а також підвищенню активності СОД. За умов введення екстракту плодів горобини звичайної найбільша активність була спрямована по відношенню до зменшення рівнів глюкози, МДА, КФГ, проявів депресивності в тесті примусового плавання, а також значного зростання рухової активності тварин в тесті «Відкрите поле».

Таким чином, завдяки широкому спектру та глибині досліджень встановлено, що екстракти маточного молочка, плодів горобини звичайної та ресвератрол окрім гіпоглікемічної, гіполіпідемічної та антиоксидантної дії виявляють виражену нейропротекторну активність, яка поєднана з позитивним впливом на когнітивні функції та прояви депресивності у тварин.

Висновки до дисертаційної роботи сформульовані чітко і конкретно, повністю відповідають одержаним результатам, є достатньо обґрунтованими та не викликають заперечень.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних наукових робіт як вітчизняних, так і зарубіжних авторів.

Таким чином дисертаційна робота Мархонь Н.О. заслуговує позитивної оцінки. Визначена в дисертаційній роботі мета досягнута, а поставлені завдання повністю вирішені. Зміст автореферату висвітлює основні напрямки дослідження та повністю відображує основні положення дисертації та результати дисертаційної роботи.

Однак до дисертації виникають декілька зауважень:

1. Нема розгорнутої оцінки наслідків змін якісного складу ліпідому клітин організму, а все обмежується обговоренням ефектів стимуляції перекисного окислення ліпідів, що значно звужує проблему.
2. Відсутнє обґрунтування невключення до схеми експерименту груп контролю на розчинник.
3. Таблиця 4.1 та рис.4.1 містять фактичне дублювання результатів.
4. На фотографіях доцільним було б вказання окремих об'єктів стрілками, а не просто цифрами.

Крім того, бажано було б з'ясувати у автора наступні питання:

- Чи було проведено попереднє порівняльне вивчення впливу самого поліетиленгліколя на досліджувані параметри у порівнянні з інтактними тваринами ?
- Чи відзначались якісь побічні ефекти поліетиленгліколевих рослинних екстрактів при їх застосуванні на тлі метаболічного синдрому і, якщо так, то які?
- За якими саме конкретними показниками для подальших досліджень були відібрані екстракти плодів горобини, маточного молочка та ресвератрол?

Вищезгадані зауваження ніяким чином не зменшують актуальності, наукової новизни, наукового та практичного значення результатів, одержаних Мархонь Н.О. Вірогідність одержаних результатів не викликає сумніву, наведені висновки є обґрунтованими, актуальність та наукова новизна роботи - очевидні. Одержані результати у повній мірі викладені у опублікованих автором наукових працях.

### **ВИСНОВОК**

У дисертації **МАРХОНЬ НАТАЛІ ОЛЕКСАНДРІВНИ** **“Нейрофармакологічна активність фітоекстрактів та екстракту маточного молочка за умов експериментального метаболічного синдрому”** наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукової задачі, яка полягає у порівняльному системному аналізі фармакологічної активності засобів природного походження, а також експериментально-теоретичному обґрунтуванні застосування апі- та фітотерапевтичних засобів за умов порушень ЦНС на тлі метаболічного синдрому.

Дисертація **Мархонь Наталі Олександрівни** **“Нейрофармакологічна активність фітоекстрактів та екстракту маточного молочка за умов експериментального метаболічного синдрому”** є завершеним науковим дослідженням і містить нові науково обґрунтовані положення з фармакології, які раніше не виносились на захист. Із урахуванням актуальності теми, наукової новизни, об'єму проведених досліджень, практичної значущості результатів дисертаційна робота **Мархонь Наталі Олександрівни** **“Нейрофармакологічна активність фітоекстрактів та екстракту маточного молочка за умов експериментального метаболічного синдрому”** відповідає вимогам п.11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №

567 від 24 липня 2013 р. із змінами згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19 серпня 2015р., які ставляться до кандидатських дисертацій, а Мархонь Наталя Олександрівна заслуговує на присудження їй наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент –

Головний науковий співробітник

ДУ «Інститут фармакології та

токсикології НАМН України»,

доктор біологічних наук



Л.Б.Бондаренко

