

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Гусак Людмили Володимирівни «Фармакогностичне дослідження чистецю Зібольда (*Stachys sieboldii* MIQ)», представлену до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Актуальність вибраної теми дисертації. На фармацевтичному ринку України в останні роки збільшується кількість препаратів на основі лікарської рослинної сировини, які користуються значним попитом у населення. Це зумовлено тим, що фітозасоби майже не мають побічних ефектів, їм притаманна комплексна дія завдяки наявності різних груп біологічно активних речовин, а також можливість довготривалого використання при хронічних захворюваннях.

Сьогодні близько 300 видів лікарських рослин є офіційними, серед них дикорослі і культивовані, які вирощують у спеціалізованих господарствах, ботанічних садах, на присадибних ділянках. Вони виявляють лікувальні властивості і мають важливе значення для профілактики і лікування багатьох захворювань.

До таких рослин належить чистець Зібольда (*Stachys sieboldii* MIQ.), який як овочеву культуру протягом багатьох тисячоліть вирощують на його батьківщині – у Китаї, в Японії та у Монголії. Культивується рослина у Франції, Англії, Німеччині, Італії, Бельгії, Швейцарії, Швеції, Австрії, США, Бразилії та Україні. Вид здавна використовувався у китайській і тибетській народній медицині при лікуванні туберкульозу, гіпертонії, ішемічного інсульту, старечого недоумства та при різних шлунково-кишкових захворюваннях. У народній медицині бульби чистецю Зібольда

використовують як гіпоглікемічний, антикоагулянтний, гіпотензивний, противиразковий та заспокійливий засіб.

В Україні дана рослина є маловивченою, тому комплексний фармакогностичний аналіз підземних і надземних органів чистецю Зіболяда зі створенням на основі їх біологічно активних речовин нових лікарських засобів є актуальним.

Отже, мета, поставлена автором – комплексне фармакогностичне дослідження чистецю Зіболяда, створення фітозасобів та підтвердження їх фармакологічної активності, є цілком обґрунтованою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних програм кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою фармацевтичного факультету ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Фармакогностичне вивчення культивованих і дикорослих лікарських рослин; фізико-хімічні дослідження продуктів перетворення 1,3-диметилксантину та стандартизація, фармакологічні і фармакотехнологічні випробування лікарських засобів» (номер Державної реєстрації 0115 U003359). Дисертант – співвиконавець названої теми.

Новизна дисертаційних досліджень. Наукова новизна досліджень Гусак Людмили Володимирівни полягає в тому, що нею вперше в Україні проведено комплексне фармакогностичне дослідження трави та кореневих бульб чистецю Зіболяда, і у досліджуваних об'єктах встановлено якісний склад кислот органічних та аскорбінової, вуглеводів, ліпофільних речовин, речовин фенольного характеру (кислот гідроксикоричних, флавоноїдів, поліфенолів), амінокислот, фруктанів та сапонінів; визначено кількісний вміст виявлених груп БАР. Встановлено

елементний склад досліджуваної сировини, проведено якісний аналіз летких сполук.

Автором вперше досліджено морфолого-анатомічну будову стебла, квітки, листка і кореневої бульби чистецю Зібольда та встановлено їх основні макро- і мікродіагностичні ознаки.

Розроблено технологію одержання густого екстракту з корневих бульб та сухого екстракту з трави чистецю Зібольда, досліджено їх фармакологічні активності – гіпоглікемічну та антиексудативну. Визначено гостру токсичність досліджуваних екстрактів.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена позитивним рішенням на заявку на патент України «Спосіб отримання рослинної субстанції з антиексудативною активністю» номер u201708097.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Результати досліджень представляють теоретичний інтерес. Він полягає у комплексному фармакогностичному вивченні з використанням сучасних методів аналізу (ВЕРХ, ААС, ГХ/МС тощо) трави та корневих бульб чистецю Зібольда, біологічно активні речовини яких проявляють, згідно досліджень Гусак Л. В., гіпоглікемічну та антиексудативну активності.

Практичне значення роботи.

Дисертантом видано методичні рекомендації «Макро- та мікроскопічні ознаки і хімічний склад чистецю Зібольда трави та корневих бульб».

Окрім того, розроблено проекти МКЯ на нову лікарську сировину «Чистецю Зібольда кореневі бульби» та «Чистецю Зібольда трава», розроблено технологію отримання з них густого і сухого екстрактів. На одержані субстанції розроблено проекти МКЯ «Чистецю Зібольда трави екстракт сухий» та встановлено його протизапальну активність і

«Чистецю Зібольда кореневих бульб екстракт густий» та встановлено його гіпоглікемічну активність.

Дані фармакогностичних досліджень впроваджено в навчальний процес і наукову роботу ВНЗ України IV рівня акредитації: кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кафедри хімії природних сполук, фармакогнозії та ботаніки Національного фармацевтичного університету, кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» та Державної служби з лікарських засобів та контролю за наркотиками у Івано-Франківській області.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Аналіз матеріалів дисертації показує, що дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі і логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки до дисертації викладені чітко, стисло і повністю відображають результати проведеної роботи, а їх достовірність не викликає сумніву.

Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Гусак Л. В., є новим як з наукової точки зору, так і перспективним для впровадження у практичну фармацію.

Повнота викладу основних результатів у наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, у тому числі 6 статей (3 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у фахових закордонних виданнях (Росія, Індія)), 9 тез доповідей та 1 методичні рекомендації.

Одержано позитивне рішення на заявку на патент України «Спосіб отримання рослинної субстанції з антиексудативною активністю» номер u201708097.

Вважаю, що опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом, відповідає основним положенням роботи.

Структура, зміст і оформлення дисертації. Дисертаційна робота написана у традиційній формі, містить 151 сторінку основного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, загальних висновків, додатків, списку використаних джерел літератури. Перелік використаних джерел містить 164 джерела наукової літератури, з яких 41 латиною. Робота ілюстрована 45 таблицями і 52 рисунками.

Дисертаційна робота починається з **анотації**, яка оформлена згідно з вимогами наказу № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Вступ дисертації включає дані щодо актуальності, мети та завдання роботи, методів дослідження, наукової новизни, практичного значення, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертаційної роботи.

Мета роботи сформульована чітко і є теоретично обґрунтованою. Завдання, які вирішуються для досягнення мети, є чіткими та конкретними.

Огляд літератури (**перший розділ**) присвячений аналізу літературних джерел щодо сучасного стану фармакогностичного дослідження рослин роду Чистець, а саме, відомостей про чистець Зібольда, його розповсюдження, хімічний склад, біологічну дію, застосування у народній та науковій медицині. Автор наводить теоретичне обґрунтування доцільності і перспективності створення нових вітчизняних лікарських

засобів на основі фітосубстанцій з досліджуваної сировини чистецю Зібольда.

У **другому розділі** наведено дані щодо об'єктів та методів дослідження. Для досліджень використано сучасні фізичні, фізико-хімічні, хімічні, технологічні, макро- і мікроскопічні, фармакологічні та статистичні методи аналізу. Також вказано прилади та обладнання, які використовували при проведенні досліджень. Описано методики одержання водних та водно-спиртових витяжок із сировини, що вивчалася, і які застосовували для аналізу БАР.

Третій розділ присвячений вивченню якісного складу та визначенню кількісного вмісту БАР, які містяться у траві та кореневих бульбах чистецю Зібольда. За допомогою широко уживаних та уніфікованих методів ідентифіковано і кількісно визначено вміст жирних та амінокислот, каротиноїдів, хлорофілів, кислот органічних, в тому числі аскорбінової, фенольних сполук (кислот гідроксикоричних, флавоноїдів, дубильних речовин), летких сполук, сапонінів, а також вуглеводів (ВПСР, ПР, фруктанів). Дисертантом проведено визначення методом ВЕРХ тетрасахариду стахіози у кореневих бульбах чистецю Зібольда, якій належить вирішальна роль у прояві гіпоглікемічної дії.

Методом ГХ/МС встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст моноцукрів та сахарози у траві та кореневих бульбах чистецю Зібольда. У траві виявлено 8 цукрів, основними з яких є глюкоза, фруктоза і сахароза; у кореневих бульбах – 6, де переважає сахароза.

Методом газової хроматографії були досліджені леткі фракції трави та кореневих бульб досліджуваного об'єкту. Методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії вивчено вміст макро- і мікроелементів. За результатами дослідження елементного складу досліджуваної сировини

встановлено, що вміст важких металів знаходився в межах вимог гранично допустимих концентрацій для сировини та харчових продуктів.

У четвертому розділі наведено результати макро- і мікроскопічної характеристики трави та кореневих бульб чистецю Зібольда, визначено їх основні діагностичні ознаки. Розділ ілюстрований рисунками макро- і мікроскопічного аналізу досліджуваних ЛРС.

У даному розділі також наведено результати визначення числових показників трави та кореневих бульб досліджуваного об'єкту, які використано для розробки проектів МКЯ.

У п'ятому розділі подано результати розробки технології одержання сухого екстракту з трави та густого екстракту з кореневих бульб чистецю Зібольда. Визначено в одержаних екстрактах кількісний вміст основних груп БАР і досліджено антиексудативну дію сухого екстракту трави та гіпоглікемічну густого екстракту кореневих бульб досліджуваного об'єкту.

Загалом, одержані результати підтверджують доцільність створення на основі отриманих фітосубстанцій оригінальних, ефективних та безпечних лікарських засобів.

Матеріал дисертаційної роботи якісно проілюстрований та грамотно описаний.

Поряд з позитивними характеристиками роботи необхідно відмітити деякі зауваження та пропозиції:

1. Дисертант по тексту роботи використовує різні варіанти назв досліджуваної сировини «чистецю Зібольда трава», «трава чистецю Зібольда» тощо. Слід було б використовувати назви сировини за вимогами ДФУ.

2. На мій погляд табл. 3.3 та 3.4 потрібно було б об'єднати в одну, оскільки представлений в них матеріал сприймався більш наглядніше, а

дисертант міг би порівняти вміст жирних кислот в надземних і підземних органах в обговоренні.

3. Не інформативний і не зрозумілий рис. 3.4 стосовно співвідношення вмісту насичених і ненасичених жирних кислот у сировині чистецю Зібольда. Його краще було б не наводити.

4. У таблиці 3.6 при визначенні кількісного вмісту каротиноїдів та хлорофілів довірчий інтервал перевищує усілякі допустимі норми. Мабуть це технічна помилка.

5. П. 3.7 «Визначення фруктанів» є фрагментом попереднього п. 3.6 «Визначення вуглеводів». Тому доцільно було б не виділяти його в окремий розділ.

6. До рис. 3.23 не коректний підпис «Вміст макро- та мікроелементів у траві і кореневих бульбах чистецю Зібольда»: на діаграмі представлені тільки мікроелементи.

7. По тексту дисертації зустрічаються технічні помилки, невдалі вирази.

Проте наведені зауваження не зменшують загальної позитивної оцінки і значення дисертаційної роботи, яка є закінченим дослідженням з достатньою науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів.

Рекомендації щодо використання дисертаційного дослідження. Рекомендується провести поглиблені доклінічні дослідження одержаних субстанцій з сировини чистецю Зібольда з метою розробки на їх основі нових лікарських засобів з гіпоглікемічною активністю.

Висновок про відповідність дисертації вимогам Положення. Дисертаційна робота Гусак Людмили Володимирівни «Фармакогностичне дослідження чистецю Зібольда (*Stachys sieboldii* MIQ)» є закінченою науковою працею, у якій отримано нові дані, що в сукупності є суттєвими у

вирішенні проблеми пошуку і дослідження лікарських рослин з метою створення нових фітопрепаратів. Дана робота за актуальністю, теоретичним і практичним значенням, використанням сучасних методів і підходів у експериментальних фармакогностичних і фармакологічних дослідженнях, за обсягом проведених досліджень повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Завідувач кафедри хімії природних сполук
Національного фармацевтичного
університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

В.С. Кисличенко

Підпис проф. Кисличенко В.С. засвідчую.

Начальник відділу кадрів НФаУ



З. Ф. Подстрелова