

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Федченкової Юлії Анатоліївни «**Фармакогностичне дослідження рослин родин березові, гарбузові, глухокропивові та створення субстанцій на їх основі**» представлену до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія

### **Актуальність теми.**

Сучасний стан фармацевтичної галузі нашої країни потребує нових вітчизняних перспективних джерел рослинної сировини, як засобів, що мають ряд переваг над синтетичними. Препарати з рослинної сировини відрізняються високим ступенем засвоєння людським організмом та широким спектром якісного складу ряду груп БАР.

Листя – це основний орган рослини, де проходить процес фотосинтезу. Змінюючи під впливом різних умов кількість і якість утворених у процесі фотосинтезу продуктів, листя визначає ріст рослини та його продуктивність. Саме цей вид сировини накопичує широкий спектр БАР та забезпечує доступну сировинну базу на протязі всього вегетативного періоду, при цьому частіш за все рослина не знищується.

Особливе місце в сучасній фармації займає створення нових монографій фармакопейного гатунку на ЛРС. Значна частина монографій ДФУ на ЛРС присвячено листю або траві, в якій листя є складовою сировини. Але національних підходів до вивчення листя як ЛРС поки не існує. Тому робота по виділенню значущих морфологічних та анатомічних ознак, що використовуються при вирішенні питань ідентифікації, у вигляді алгоритму фармакогностичного вивчення, є перспективною.

В дисертаційній роботі Федченкової Ю. А., що присвячена комплексному фармакогностичному дослідженню рослин родин березові, гарбузові, глухокропивові та створення субстанцій на їх основі, наведено розробку сучасного синтетичного підходу до констатації ознак ідентифікації листя як ЛРС на прикладі листя рослин родин березові, гарбузові та глухокропивові.

Представники родини березові - вільха клейка (*Alnus glutinosa* (L.) та ліщина звичайна (*Corylus avellana* L.), родини гарбузові - гарбуз звичайний (*Cucurbita pepo* L.) та огірок посівний (*Cucumis sativus* L.) містять різні групи фенольних сполук, мають достатню сировинну базу, широко застосовані в народній медицині, але в фармакогностичному аспекті вивчені неповно та недостатньо, та листя цих рослин не введено у наукову медицину.

4 сорти м'яти перцевої (*Mentha piperita* L.) «Чорнолиста», «Згадка», «Удайчанка» та «Мама» широко культивуються в нашій країні, але до цього часу майже не були вивчені загальні та відмінні риси сировини сортів як листя, так й трави в морфолого-анатомічному і хімічному плані.

Тому, провести дослідження сировини цих рослин, задіяти принципово нові підходи в плані вивчення хімічного складу, розробку оптимальних для фармацевтичного виробництва технологій, а також виявлення сполук-маркерів для стандартизації сировини, та визначення фармакологічної активності перспективних субстанцій з сировини рослин, що вивчали є своєчасним та актуальним завданням.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота Федченкової Ю. А. «Фармакогностичне дослідження рослин родин березові, гарбузові, глухокропивові та створення субстанцій на їх основі» є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (номер державної реєстрації 0103U000476) та «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946).

#### **Ступінь обґрунтованості наукових положень дисертації, висновків, сформульованих у дисертаційній роботі та їх достовірність.**

Дисертація Федченкової Ю.А. виконана на достатньо високому науковому рівні. Докладний аналіз наукової літератури підтвердив

доцільність та актуальність проведення досліджень за напрямками, представленими в дисертації.

Автором розв'язано комплекс проблем із морфолого-анатомічних досліджень особливостей на прикладі 5 серій листя різних регіонів заготівлі кожного з 8 досліджуваних об'єктів рослин родин березові, гарбузові та глухокропивою. Це дозволило створити алгоритм розробки ідентифікацій А та В листя як різновиду ЛРС. Проведено комплексне фармакогностичне дослідження серій листя вільхи клейкої, ліщини звичайної (родина Березові), гарбуза звичайного, огірка посівного (родина Гарбузові), 4 сортів м'яти перцевої. За фітохімічним дослідженням обрани речовини-маркери та у 5 серіях кожного виду сировини визначено кількісний вміст суми БАР відповідно до маркеру та, як закономірне продовження цих робіт - розроблено національні підходи до випробувань «Ідентифікація А і В», що увійшло до проекту монографії «Листя» у ДФУ 2.0., проектів монографій у ДФУ 2.0 «М'яти трава», «Ліщини листя», «Вільхи листя», проектів МКЯ «Гарбуза листя», «Огірка листя», «Збір «Менкораль». Крім того дисертантом простежено закономірність накопичення ефірної олії та флавоноїдів в листі широко культивованих в Україні сортів м'яти перцевої «Чорнолиста», «Згадка», «Мама» та «Удайчанка»; визначено технологічні параметри сировини та технологічного процесу одержання ряду лікарських рослинних препаратів; встановлено спектр біологічної активності одержаних субстанцій та лікарських форм листя.

Дисертант послідовно і логічно викладає отримані результати, підтверджує їх хроматограмами, даними кількісного визначення вмісту біологічно активних речовин та інш., які здійснені за допомогою сучасних методів (морфологічні, температура плавлення, тонкошарова хроматографія, хромато-мас-спектрометрія, спектроскопія в УФ - та видимій області спектру, реакції ідентифікації, та інш.). Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням критерію Стьюдента.

Дисертаційна робота базується на достатньому фактичному матеріалі і за результатами експериментів повністю підтверджує поставлену мету дослідження.



Наукові положення аргументовані та мають належний рівень наукової новизни. Висновки, які робить автор, логічно випливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, побудовані за змістом дисертації і достатньо чітко висвітлені в наукових працях. Робота не містить плагіату.

Отже, високий ступінь обґрунтованості та достовірності отриманих результатів, рекомендацій і висновків, представлених у дисертації Федченкової Ю.А. не викликає сумнівів. Дисертаційна робота добре оформлена та має логічну структуру.

На основі переліку та аналізу результатів роботи можна зробити висновок про її значну наукову і практичну цінність.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Автором вперше теоретично обґрунтовано і розроблено підходи на основі системного скринінгу щодо створення нових рослинних препаратів з листя поширених на території України рослин родин березові, гарбузові та глухокропивові. Проведено вперше системне комплексне порівняльне фармакогностичне дослідження листя рослин цих родин. За допомогою сучасних методів проведено порівняльний аналіз компонентного складу сполук, що переганяються з водяною парою, органічних, в тому числі жирних, кислот, фенольних сполук з виділенням сполук-маркерів бруньок та листя вільхи клейкої, бруньок та листя ліщини звичайної, листя гарбуза звичайного, листя огірка посівного.

В листі вільхи клейкої, листі ліщини звичайної, листі огірка посівного, гарбуза звичайного, траві 4 сортів м'яти перцевої проведено якісне і кількісне визначення основних груп БАР. Проведено макро- і мікроскопічне вивчення серій листя та бруньок вільхи клейкої, листя та бруньок ліщини звичайної, трави 4 сортів м'яти перцевої, встановлено їх основні діагностичні ознаки. Вперше показана можливість використання петіолярної теорії в експрес діагностиці ідентифікації В.

Вперше розроблено технологію одержання рідкого екстракту ліщини, доведено його венотропну та антиоксидантну дію. Вивчено спектр антимікробної активності розроблених лікарських засобів, а також

ліпофільних, спиртових фракцій, полісахаридних фракцій листя, що вивчали.

Результати дослідження макро- і мікроскопічної будови листя використані для розробки проектів монографій ДФУ 2.0 «Вільхи листя», «Ліщини листя», «М'яти трава». Розроблено проекти МКЯ: «Вільхи листя настойка», «Ліщини екстракт рідкий» «Екстракт рідкий «Менкораль».

Доведена перспективність розширення використання петіолярної анатомії на прикладі 67 серій листя рослин, що вивчали, для ідентифікації листя як ЛРС. Розроблено національні підходи до опису листя як виду ЛРС з розробкою монографії «Листя».

За результатами проведених досліджень одержано 3 патенти України на корисну модель.

### **Аналіз дисертаційної роботи.**

Основний текст викладено на 279 сторінках. Робота ілюстрована 46 рисунками, 64 таблицями.

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури (розділ 1), чотирьох розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку джерел літератури та додатків. Перелік використаних джерел містить 387 найменувань, з них 184 латиницею.

Зміст автореферату відповідає основному змісту дисертації.

Огляд літератури (**1 розділ дисертації**): «Листя як різновид лікарської рослинної сировини. Представники родин березові, гарбузові та глухокропивові як перспективні джерела листя» має відомості з літературних джерел стосовно листя як виду сировини для створення лікарських засобів на рослинній основі. У розділі 1 автор ретельно вивчає відомості про розповсюдження, хімічний склад рослин, використання в науковій, народній медицині, інших галузях народного господарства сировини.

Представлений **розділ 2** «Теоретичне обґрунтування розробки алгоритму вивчення листя як різновиду ЛРС. Матеріали та методи досліджень» містить відомості про запропоновані підходи до розробки розділу «Ідентифікація А» монографій на ЛРС, етапи дослідницької роботи для системного підходу вивчення листя як ЛРС.

У розділі 3 «Розробка підходів до проведення морфолого-анатомічної ідентифікації листя як різновиду ЛРС» приведені результати вивчення морфолого-анатомічної будови не менш ніж 5 серій кожного виду сировини.

Вперше встановлені діагностичні ознаки бруньок вільхи клейкої та ліщини звичайної. Визначено морфометричні показники 5 серій різних регіонів та встановлено граничні межі розмірів листкової пластинки та черешка досліджуваної сировини.

Автором у розділі 3 наведені описи морфологічної будови листя вільхи клейкої, листя ліщини звичайної, листя огірка посівного та листя гарбуза звичайного, а також трави 4 сортів м'яти перцевої з визначенням діагностичних ознак.

Особливу увагу приділено морфологічним особливостям та анатомічній будові черешка в його апікальній, медіальній та базальній частинах. Виділено константні ознаки, які є достовірними діагностичними та можуть бути використані в експресному проведенні ідентифікації В. Проведені дослідження дозволили розробити розділи «Ідентифікація А» та «Ідентифікація В» в документації на види сировини, що досліджували. Крім того, проведені дослідження стали підґрунтям для розробки алгоритму ідентифікації листя, що положено в основу проекту монографії «Листя».

У розділі 4 «Встановлення загальних тенденцій накопичення БАР та кількісного вмісту індивідуальних сполук у листях на прикладі сировини рослин родин березові, гарбузові та глухокропивові» узагальнені результати вивчення компонентного складу первинних та вторинних метаболітів у сировині, що вивчали, простежено загальні тенденції накопичення цих сполук. В кожній групі БАР проведений аналіз компонентного складу дозволив встановити речовини-маркери. Також обрано ті групи БАР, де сполуки-маркери є достовірними. Вперше проведено порівняльний аналіз компонентного складу органічних, в тому числі жирних, кислот, сполук, що переганяються з водяною парою бруньок та листя вільхи клейкої та бруньок та листя ліщини звичайної. Одержано хроматографічні профілі органічних кислот, сполук, що переганяються з водяною парою, фенольних сполук, вільних та зв'язаних амінокислот листя досліджуваних рослин. Проведені

дослідження дозволили запропонувати підходи до вивчення листя як різновиду ЛРС- одержання фракцій БАР різної полярності, виявлення речовин-маркері, обрання критеріїв стандартизації за вмістом основних груп БАР.

У розділі 5 «Стандартизація сировини, розробка технології одержання лікарських засобів та їх стандартизація» наведено результати встановлення параметрів сировини, та технологічного процесу одержання цілої низки субстанцій та лікарських форм, в тому числі із запропонованою комплексною переробкою сировини, зокрема, листя вільхи клейкої. Вперше розроблено глосарій уніфікованих термінів, що перспективно використовувати для розробки гармонізованих нових проектів монографій ідентифікації листя як ЛРС. Це положено в основу створення сучасного алгоритму вивчення листя, про що свідчить проект монографії ДФУ «Листя». Загалом розроблено технологію одержано 3 настоек, 2 рідких екстрактів 1 збору, полісахаридного комплексу та мазі на його основі. Перспективність досліджень підтверджено комплексом вивчення різних видів біологічної активності. Так, встановлено що рідкий екстракт з листя ліщини звичайної виявляє виражену антикоагулянтну, судинозміцнюючу та протизапальну активність, актуально рекомендувати цей лікарський засіб при тромбофлебітах, порушеннях периферичного кровообігу, венозному застої, при набряках, пошкодженні м'яких тканин, запаленні варикозних вен. Рідкий екстракт «Менкораль» в експерименті виявив венотропну та антиоксидантну дію. Оригінальна мазь, що містить полісахаридний комплекс листя вільхи клейкої, під назвою «Репарин А» виявляє виражену репаративну активність. Встановлений спектр антимікробної активності ряду фракцій та лікарських форм, показав певну закономірність між хімічним складом та дією та дозволив обрати перспективні субстанції для подальшого вивчення з точки зору антимікробних засобів. Таким чином, розроблено 4 проекти монографій ДФУ, 3 проекти МКЯ на рослину сировину, 5 проектів МКЯ на лікарські засоби. Технології виробництва рідкого екстракту ліщини звичайної та рідкого екстракту «Менкораль» апробовано на виробництві ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка».



**Повнота викладених результатів дисертаційної роботи в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 25 статей у фахових виданнях, 3 патенти України на винахід, 1 інформаційний лист та 17 тез доповідей на наукових конференціях різних рівнів.

Опубліковані результати на достатньому рівні відображають зміст дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня у тому числі і закордонних.

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертанту належить вирішальна роль у визначенні мети дослідження, шляхів її реалізації, плануванні та проведенні експерименту, інтерпретації та узагальненні одержаних результатів, формуванні основних положень та висновків, що захищаються.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом чітко наведено особисту участь.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Андріанов К. В. «Порівняльне фармакогностичне вивчення сировини поширених сортів м'яти перцевої», Харків, 2016. 135 с., Гамуля О. В. «Фармакогностичне дослідження сировини огірка посівного», Харків, 2016. 167 с., Батюченко І. І. «Фармакогностичне дослідження трави гарбузу звичайного», Харків, 2017. 174 с.

Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.

**Практичне значення одержаних результатів.** Алгоритм дослідження листа як виду ЛРС, що можливо використовувати для ідентифікації листа інших видів рослин, внесено до проекту монографії ДФУ «Листя». Завдяки проведеним дослідженням автором розроблені: проекти монографій ДФУ 2.0 «Лист», «Вільхи лист», «Ліщини лист», «М'яти трава», що будуть внесені в поточне Доповнення до ДФУ 2.0; проекти МКЯ «Гарбуза лист», «Огірка



лист», «Збір «Менкораль», «Вільхи листя настойка» «Гарбуза листя настойка» «Огірка настойка» «Ліщини екстракт рідкий» «Екстракт рідкий «Менкораль».

В процесі виконання дисертаційної роботи розроблено технології виробництва рідкого екстракту «Менкораль», рідкого екстракту ліщини, що апробовано в умовах ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка» та включено до Перспективного плану впровадження лікарських препаратів ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» на 2016-2021 роки.

### **Зауваження.**

Робота Федченкової Юлії Анатоліївни відрізняється значним фактичним матеріалом, сучасними підходами до вирішення завдань. Висновки автора ґрунтуються на достовірному фактичному матеріалі.

Проте, поряд з позитивною характеристикою дисертаційної роботи здобувача є ряд зауважень та пропозицій:

1. **По розділу 2.** Неправильне визначення ЛРС. У разі того, що у дисертаційній роботі мова йдеться про стандартизацію її та препаратів із неї, то визначення, матеріали та реактиви мають бути відповідними, тобто фармакопейними. У наявності помилки у формулах розрахунків.
2. **По розділу 3.** Найяскравіший розділ. Незрозуміла поява бруньок вільхи та ліщини у дослідженнях.
3. **По розділу 4.** У розділі використано мало методик кількісного визначення БАР заДФУ.
4. **По розділу 5.** Підрозділ 5.1 бажано ілюструвати схемами та/або малюнками, що супроводжують опис, наприклад, форми листової пластинки та інш. Бракує схеми алгоритму та самого проекту монографії «Листя». При розробці методів контролю якості на препараті із ЛРС, що вивчалась, недостатньо використаний досвід та рекомендації Державної Фармакопеї України.
5. Робота написана достатньо грамотно, але іноді зустрічаються прикрі технічні та орфографічні помилки, невдалі або не зовсім точні вислови.

Проте, виявлені недоліки не мають принципового характеру, не впливають на позитивне враження від роботи як цільного, науково обґрунтованого дослідження та не знижують її наукової та практичної цінності.

Таким чином, дисертаційна робота Федченкової Ю. А. «Фармакогностичне дослідження рослин родин березові, гарбузові, глухокропивої та створення субстанцій на їх основі» є завершеною науковою працею, за актуальністю, науково-практичною значимістю, ступенем обґрунтованості, достовірності отриманих результатів та ступенем роздрукованості матеріалів в повному обсязі відповідає сучасним вимогам до докторських дисертацій згідно п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», а її автор заслуговує присвоєння вченого звання доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02. – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Начальник відділу Державної Фармакопеї України

ДП «Український науковий фармакопейний  
центр якості лікарських засобів»

доктор фармацевтичних наук

старший науковий співробітник

Підпис Котова А.Г. засвідчую

*Тоговничі інспектор*  
*З кадрів*



А. Г. Котов

*Горюшенко ТА*