

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу**  
**АНДРІАНОВА КОСТЯНТИНА ВАДИМОВИЧА**  
**«ПОРІВНЯЛЬНЕ ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ**  
**ПОШИРЕНИХ СОРТІВ М'ЯТИ ПЕРЦЕВОЇ»,**

представлену до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 — фармацевтична хімія та фармакогнозія

**Актуальність.** Сорти широко застосованих лікарських рослин традиційно досліджено недостатньо. Культивується понад 300 сортів м'яти перцевої, що широко використовуються у науковій та народній медицині через високий вміст біологічно активних речовин, що виявляють такі властивості як спазмолітичні, заспокійливі, антисептичні, жовчогінні, знеболюючі, слабкі гіпотензивні.

Листя м'яти перцевої – офіцинальна лікарська сировина, на основі якої випускаються препарати для лікування запальних процесів. Властивості перцевої м'яти, застосовувані в медицині. З допомогою м'яти перцевої можна поліпшити апетит, підсилити секрецію травних залоз, жовчовиділення, знизити тонус гладких кишкових м'язів, сечовивідних і жовчовивідних шляхів. Настої та чаї з митою перцевої рекомендуються при нудоті різної природи, нападах блювоти, в тому числі при токсикозі у період вагітності, печії, кишкових спазмах, проносах, метеоризмі, спазмах у жовчовивідних шляхах, сечостатевої системи, при станах нервового збудження, болю серця, кашлі, гепатиті, холангіті, безсонні.

Асортимент комплексних препаратів на базі м'яти перцевої досить широкий. Але недостатньо вивчено загальні та відмінні риси сировини сортів

м'яти перцевої. Тому системне порівняльне фармакогностичне дослідження поширених сортів м'яти перцевої для створення нових лікарських рослинних засобів є перспективним та актуальним.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**  
Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України (протокол № 73 від 12 грудня 2011 р.) і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (номер державної реєстрації 0103U000476).

Основний текст дисертаційної роботи викладено на 107 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), 3 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літератури з 146 джерела (74 латиною) та додатків. Робота ілюстрована 21 таблицями, 39 рисунками.

**Наукова новизна.** Для сировини м'яти перцевої поширених сортів «Чорнолиста» та «Згадка» проведено порівняльне фармакогностичне її вивчення. Встановлено наявність цукрів, амінокислот, органічних кислот та фенолкарбонових кислот, флавоноїдів, дубильних речовин конденсованої групи, іридоїдів, сапонінів тритерпенової групи, хлорофілів, каротиноїдів за допомогою якісних реакцій, хроматографічних методів аналізу, в сировині м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста».

Встановлено нижні межі вмісту суми фенольних сполук, суми органічних кислот, катехінів.

Для таких груп БАР як органічні, в тому числі жирні, кислоти, сполуки, що переганялися з водяною парою, фенольні сполуки, макро- та мікроелементи методом атомно-адсорбційної спектрометрії, хроматомас-спектрометрії, газової хроматографії, ВЕРХ вперше проведено порівняльний аналіз їх якісного складу та визначення кількісного вмісту у листі м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста».

Для сполук, що переганялися з водяною парою, у листі м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста» встановлено компонентний склад (відповідно, 25 та 41 сполука), домінуючими з яких були ментон, ментол та ментофуран. Встановлено наявність та кількісний вміст органічних моно-, ди-, трикарбонових та ароматичних кислот – 21 сполука, жирних кислот – 16 сполук, речовин мінеральної природи – 19 сполук, серед яких за вмістом домінували калій, силіцій, кальцій та магній.

В сировині сорту «Чорнолиста» галової, кофейної, хлорогенової, ферулової та розмаринової кислот, флавонових агліконів – апігеніну та лютеоліну, флавонолових глікозидів – ізокверцитрину, гіперозиду та рутину, кумаринів – кумарину та скополетину, сполук катехінової природи – галокатехіну, епікатехінгалату, епікатехіну. За допомогою ВЕРХ встановлено компонентний склад сполук фенольної природи та визначено їх кількісний вміст.

Вперше для трави м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста» встановлено технологічні параметри сировини.

Вперше розроблено склад збору та встановлено параметри технологічного процесу (оптимальний екстрагент, часовий термін, режим екстрагування) технології одержання настойки зі збору на основі листя м'яти та визначено основні параметри контролю її якості.

Вперше визначено венотонізуючу та антимікробну активність настойки «Менкораль».

Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 99028 «Лікарський засіб з мембраностабілізуючою та венотропною дією», заяв. № u201413921 від 25. 12. 2014; опубл. 12. 05. 2015, бюл. № 9/2015.

**Практичне значення.** На збір «Менкораль», настойку «Менкораль» розроблено проекти МКЯ. Зі збору розроблено технологію одержання настойки «Менкораль», розроблену технологію апробовано у промислових умовах ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

Результати досліджень дисертації впроваджено також в навчально-науковий процес 4 профільних університетів.

В огляді літератури (Розділ 1 «Рослини роду М'ята – перспективні джерела одержання нових субстанцій») наведено відомості наукової літератури по представникам роду м'ята родини Глухокропивні, проведений їх аналіз і узагальнення. Значна увага приділяється ботанічним характеристикам, хімічному складу, практиці застосування в народній медицині та інших галузях народного господарства цієї рослинної сировини. Сировина м'яти перцевої є перспективним джерелом одержання, наприклад, біологічно активних фенольних сполук різних класів. Показано, що за розповсюдженістю, хімічним складом та видами біологічної активності, для яких надано більш розгорнуту характеристику, є перспективи для створення на їх основі нових засобів, наприклад зборів. На підставі проведених робіт сформульовано мету дисертації.

**Мета і задачі дослідження.** Мета роботи – порівняльне фармакогностичне вивчення сировини м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста».

Для реалізації поставленої мети слід було вирішити наступні задачі дослідження:

- провести порівняльний аналіз морфолого-анатомічної будови сировини м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста»;
- провести порівняльне дослідження хімічного складу трави м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста»;
- провести кількісне визначення основних груп БАР в сировині;
- визначити основні числові показники сировини;
- визначити технологічні параметри сировини;
- обрати оптимальний склад збору, до якого входить листя м'яти перцевої;
- обрати параметри технологічного процесу одержання настойки зі збору та апробувати технологію в умовах виробництва;
- стандартизувати збір та настойку зі збору;

- підтвердити перспективність розробки визначенням основних аспектів біологічної дії збору;
- розробити проекти МКЯ на збір та настоянку зі збору.

Системні дослідження автор проводив на листі, траві м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста», що призвело до розробки складу збору «Менкораль», технології одержання настоянки «Менкораль»,

У другому розділі «Об'єкти і методи дослідження» наведено серії сировини, що вивчали, реактиви, прибори, методи та методики, що використано в дослідженнях.

**Третій розділ «Дослідження морфолого-анатомічної будови трави м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста» з виділенням діагностичних ознак»** присвячений результатам вивчення сировини м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста». З фармакогностичної точки зору найбільш важливим та першим кроком ідентифікації сировини є характеристика ознак зовнішньої та внутрішньої будови з виділенням загальних та відмінних рис.

Так, форма стебла, опушення, тип листка, форма краю, основи листка були загальними особливостями морфологічної будови трави м'яти перцевої сортів, що вивчали.

Відмінними рисами є щільніша ступінь опушення сировини м'яти сорту «Згадка»), а також колір листя та стебла (у сорту «Чорнолиста» листя темно-зеленого, а стебло темно-фіолетового кольору).

Так, відмінності спостерігалися у ступені опушення, кольорі, формі краю листкової пластинки, ступеню опуклості жилок, що було досліджено більш докладно у цільному та трави у подрібненому стані.

Аналіз листя сорту «Чорнолиста» з точки зору анатомічних особливостей будови показав наявність нечисельних продихів діацитного типу в епідермі з адаксіального боку та щільно розміщених з абаксіального.

Для листя сорту «Згадка» відсутність продихів та наявність великої кількості трихом на епідермі з адаксіального боку, та зростання кількості

трихом з абаксіального боку являються відмінностями анатомічної будови. Також епідерма центральної жилки листя сорту «Згадка» вкрита значною кількістю простих багатоклітинних волосків.

**У розділі 4 «Порівняльне дослідження хімічного складу та визначення вмісту БАР у сировині досліджуваних сортів м'яти перцевої».** наведено результати порівняльного вивчення компонентного складу та кількісного вмісту основних груп БАР сировини м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста».

Методом хроматомас-спектрометрії в листі м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста» досліджено компонентний склад органічних, в тому числі жирних, кислот. В аспекті якісного складу та кількісного вмісту компонентів кожний зразок індивідуальний.

Так, в сировині сорту «Чорнолиста» не знайдено гександикарбонову та *n*-кумарову кислоти, а в сировині сорту «Згадка» – сиреневу кислоту.

В листі м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» – винайдено не менше 19, сорту «Згадка» – не менше 20 сполук, що відносяться до аліфатичних моно-, ди-, трикарбонових кислот, ароматичних кислот та кетокислот. Визначено та ідентифіковано загалом 21 органічну кислоту.

Загальний вміст органічних кислот у листі сорту «Чорнолиста» дорівнював 25 908,66 мг/кг, що більш ніж вдвічі вище в порівнянні з вмістом цієї групи сполук в сировині сорту «Згадка» (11737,07 мг/кг).

Вміст суми аліфатичних кислот листі сорту «Чорнолиста» дорівнював 25173,07 мг/кг, що в 34 рази вище вмісту суми ароматичних органічних кислот (735,59 мг/кг).

Вміст суми аліфатичних кислот у сировині сорту «Згадка» становив 11253,05 мг/кг, що в 23 рази вище за вміст суми ароматичних органічних кислот (471,86 мг/кг).

Домінуючими компонентами органічних кислот листя м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» є лимонна (13530,70 мг/кг) та яблучна (4435,45 мг/кг) кислоти, сорту «Згадка» – леулінова (4211,41 мг/кг) та лимонна кислоти

(2880,37 мг/кг).

Домінуючими компонентами зв'язаних амінокислот були аспарагінова (672 мг/100г та 434 мг/100г, відповідно) й глутамінова (548 мг/100г та 520 мг/100г, відповідно) кислоти - у листі м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста» встановлено компонентний склад вільних на зв'язаних амінокислот.

За методом ВЕРХ в листі м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» виявлено галову, хлорогенову, кофейну, ферулову та розмаринову кислоти, флавонові аглікони лютеолін та апігенін, флавонолові глікозиди ізокверцитрин, гіперозид та рутин загалом 15 сполук фенольної природи.

У траві та листі м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста», та у листі цих сортів в залежності від фази вегетації визначено кількісний вміст суми органічних кислот, суми фенольних сполук, суми гідроксикоричних кислот та суми флавоноїдів як основних груп БАР.

Вміст суми фенольних сполук та суми гідроксикоричних кислот у сировині м'яти перцевої сорту «Чорнолиста» незалежно від фази заготівлі вищий в порівнянні з сировиною м'яти перцевої сорту «Згадка», що є загальною закономірністю. Привертає увагу той факт, що вміст більшості груп фенольних сполук, що визначали, вищий до цвітіння та заготівлі.

У листі м'яти перцевої сорту «Чорнолиста», що заготовлена у фазу початку цвітіння винайдено найвищий вміст суми фенольних сполук -  $13,33 \pm 0,11\%$ . Найнижчий вміст цієї групи сполук в листі в м'яти перцевої цього ж сорту винайдено в фазу безпосередньо перед заготівлею  $6,58 \pm 0,04\%$ .

За результатами досліджень складу БАР листя м'яти перцевої сортів «Чорнолиста» та «Згадка» було встановлено, що перспективним є створення субстанцій для фармакологічних досліджень потенціальної антиоксидантної, венотонізуючої та антибактеріальної активності, що є характерними для різних груп БАР, серед яких терпеноїди, альдегіди, кетони, ароматичні сполуки, гідроксикоричні кислоти тощо.

Вперше розроблено оптимальний склад збору, визначено його

технологічні параметри, а також параметри процесу одержання настойки зі збору, проведено для стандартизацію визначення параметрів цього процесу, досліджено та встановлено венотропну та антимікробну її активність.

Для впровадження створеного лікувального засобу в промислове виробництво створено передумови усіма проведеними дослідженнями. Розроблено проекти «Методики контролю якості «Збір «Менкораль» та «Методики контролю якості «Настойка «Менкораль»».

Створений збір та настойка на його основі є конкретною реалізацією наукової задачі системного порівняльного фармакогностичного вивчення м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста».

Підводячи висновки, можна сказати, що дисертаційна робота Андріанова Костянтина Вадимовича базується на значному обсязі доказового експериментального матеріалу, що сприяє створенню наукового підґрунтя для всіх подальших досліджень сировини сортів м'яти перцевої та лікарських субстанцій на її основі.

В дисертації можна відзначити такі дискусійні моменти:

1. У розділі 1 – огляді літератури бажано б було більше уваги приділити характеристиці сортів, особливо тих, що широко використано в культивуванні.
2. Розділ 4 «Порівняльне дослідження хімічного складу та визначення вмісту БАР у сировині досліджуваних сортів м'яти перцевої» бажано було скоротити перенесенням відомостей щодо розробки збору та настойки в окремий розділ.
3. У роботі зустрічаються невдалі вислови, орфографічні та граматичні помилки.

Вказані дискусійні моменти не впливають на загальну позитивну оцінку роботи, яка виконана на сучасному науковому рівні і розвиває актуальний наукову задачу – системне фармакогностичне вивчення поширених сортів м'яти перцевої, створенню лікарських субстанцій на її основі з встановленням їх фармакологічної активності, стандартизацією сировини та субстанцій.



Матеріали дисертації повністю опубліковані в 5 наукових статтях у фахових журналах, 4 тезах доповідей, захищені 1 патентом України на корисну модель. Вони доповідалися на наукових конференціях.

Зміст автореферату відповідає змісту дисертації.

Таким чином, за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень дисертаційна робота «Порівняльне фармакогностичне вивчення поширених сортів м'яти перцевої» повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» та спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія до дисертацій, представлених на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук, а її автор **АНДРІАНОВ КОСТЯНТИН ВАДИМОВИЧ** заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

Начальник відділу Державної Фармакопеї України ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник



А.Г. Котов

Підпис Котова А.Г. засвідчую

*Том ісп з кадрів* *Старушенко І.М.*

