

## 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.** Розширення номенклатури рослинної лікарської сировини, джерелами якої є поширені рослини вітчизняної флори, було та залишається актуальною задачею сучасної фармації. Рослини продовжують залишатися одним з перспективних джерел отримання лікарських препаратів, незважаючи на значні успіхи синтезу хімічних лікарських засобів та їх застосування. М'ята перцева широко використовується у науковій та народній медицині через високий вміст біологічно активних речовин судинорозширювальної, заспокійливої і болезаспокійливої дії. Листя м'яти перцевої – офіційна лікарська сировина, на основі якої випускаються препарати для лікування запальних процесів. Асортимент комплексних препаратів з м'яти перцевої, які застосовуються як зовнішньо, так і внутрішньо, представлений наступними препаратами: меновазин, бальзам «золота зірка», венозол гель, персен, настойка м'яти, ментол входить до складу крапель Зеленіна, м'ятних таблеток, пектусину, валідолу, оліметину, бороментолу, ефкамону, камфому тощо. М'ятна олія має знеболюючу, антисептичну, антиоксидантну, бактерицидну, загоювальну, судинорозширювальну, розсмоктуючу, стимулюючу, відхаркувальну, потогінну, вітрогінну дії. Тому вивчення сортів м'яти перцевої для розширення асортименту 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.** Вперше проведено порівняльне фармакогностичне вивчення сировини м'яти перцевої сортів «Чорнолиста» та «Згадка». За

допомогою якісних реакцій, хроматографічних методів аналізу, в сировині м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста» встановлено наявність цукрів, амінокислот, органічних кислот та фенолкарбонових кислот, флавоноїдів, дубильних речовин конденсованої групи, іридоїдів, сапонінів тритерпенової групи, хлорофілів, каротиноїдів.

Вперше визначено вміст суми фенольних сполук, суми органічних кислот, катехінів та встановлено нижні межі вмісту кожної з груп фенольних сполук.

У листі м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста» методом атомно-адсорбційної спектрометрії, хроматомас-спектрометрії, газової хроматографії, ВЕРХ вперше проведено порівняльний аналіз якісного складу та визначення кількісного вмісту органічних, в тому числі жирних, кислот, сполук, що переганялися з водяною парою, фенольних сполук, макро- та мікроелементів.

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

За допомогою ВЕРХ встановлено компонентний склад сполук фенольної природи та визначено їх кількісний вміст: 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.

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.** Розроблено проекти МКЯ на збір «Менкораль», настойку «Менкораль». Розроблено технологію одержання настойки «Менкораль», яку апробовано у промислових умовах ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Результати досліджень дисертації впроваджені також в навчально-науковий процес 4 профільних університетів.

**В огляді літератури (Розділ 1 «Рослини роду М'ята – перспективні джерела одержання нових субстанцій»)** проведений аналіз і узагальнення відомостей наукової літератури по представникам роду м'ята родини

Глухокропивні. Значна увага приділяється поширенню, хімічному складу, практиці застосування в народній медицині та інших галузях народного господарства цієї рослинної сировини.

Показано, що за розповсюдженістю, хімічним складом та видами біологічної активності сировина м'яти перцевої є перспективним джерелом одержання, наприклад, біологічно активних фенольних сполук різних класів, для яких надано більш розгорнуту характеристику, є перспективи для створення на їх основі нових засобів, наприклад, зборів.

За результатами аналізу сформульована мета 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 настойку зі збору.

Системні дослідження автор проводив на листі, траві м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста», що супроводжувалося розробкою складу збору «Менкораль», технології одержання настойки «Менкораль».

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

З фармакогностичної точки зору найбільш важливим та першим кроком ідентифікації сировини є характеристика ознак зовнішньої та внутрішньої будови, чому й присвячений третій розділ «Дослідження морфолого-анатомічної будови трави м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста» з виділенням діагностичних ознак».

Наведені результати вивчення сировини м'яти перцевої сортів «Згадка» та «Чорнолиста» - особливості зовнішньої та внутрішньої будови з виділенням загальних та відмінних рис.

Форма стебла, опушення, тип листка були загальними особливостями

морфологічної будови трави м'яти перцевої сортів, що вивчали.

Відмінними рисами є ступінь опушення всіх складових трави (щільніше опушена сировина м'яти сорту «Згадка»), колір листя та стебла (у сорту «Чорнолиста» листя темно-зеленого, а стебло темно-фіолетового кольору).

Більш докладно досліджено риси зовнішньої будови листя сортів м'яти у цільному та трави у подрібненому стані. Так, відмінності спостерігалися у ступені опушення, кольорі, формі краю листкової пластинки, ступеню опуклості жилок.

**У розділі 4 «Порівняльне дослідження хімічного складу та визначення вмісту БАР у сировині досліджуваних сортів м'яти перцевої».** наведено результати наступного етапу дослідження – це порівняльне вивчення основних груп БАР складу 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.

Визначено та ідентифіковано загалом 21 органічну кислоту, при цьому 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.

В аспекті встановлення 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.

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» – левоулінова (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 основних груп БАВ (суми органічних кислот, суми фенольних сполук, суми гідроксикоричних кислот та суми флавоноїдів).

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

Вперше розроблено оптимальний склад збору, визначено його технологічні параметри, а також параметри процесу одержання настойки зі збору, проведено їх стандартизацію, доведено її венотропну та антимікробну активність. Комплексом проведених досліджень створено передумови впровадження створеного лікувального засобу в промислове виробництво, Розроблено проекти «Методики контролю якості «Збір «Менкораль» та «Методики контролю якості «Настойка «Менкораль»».

Підводячи висновки, можна сказати, що дисертаційна робота Андріанова Костянтина Вадимовича спирається на значний доказовий експериментальний матеріал і створює наукове підґрунтя для всіх подальших досліджень сировини бирючини звичайної та лікарських субстанцій на її основі.

В дисертації можна відзначити такі дискусійні моменти:

1. Розділ 4 «Порівняльне дослідження хімічного складу та визначення вмісту БАВ у сировині досліджуваних сортів м'яти перцевої» бажано було б поділити на 2.

2. Визначена динаміка накопичення суми фенольних сполук, гідроксикоричних кислот та суми флавоноїдів в сировині потребує подальших досліджень для з'ясування термінів заготівлі

3. Автором у сировині м'яти знайдений великий вміст калію. Незрозуміло, чим це пояснюється і як це може впливати на подальше використання цієї рослини.

4. Для одержаної настойки бажано було б звести матеріальний баланс.

Вказані дискусійні моменти не впливають на загальну позитивну оцінку роботи, яка виконана на сучасному науковому рівні і висвітлює актуальну наукову задачу – системне фармакогностичне вивчення сировини 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» відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р.

та паспорту спеціальності 15.00.02 — фармацевтична хімія і фармакогнозія, а дисертант Андріанов Костянтин Вадимович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук.

Офіційний опонент:

Завідуючий лабораторії та клінічного відділу молекулярної імунофармакології Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», д.фарм.н., професор



Мартинов А.В.



*(Вчений секретар Т.А.)*