

## 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.** Пошук нових джерел отримання високоактивних сполук рослинного походження є притаманним для фармації на сучасному етапі розвитку. Все більше фармацевтичних препаратів та дієтичних добавок створюється на основі рослинної сировини завдяки її ефективності та нешкідливості. 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. Вивчення неофіційних для України видів рослинної сировини та створення на їх основі фітозасобів робить великий внесок у розвиток вітчизняної фармації.

Актуальність даної роботи для сучасної фармацевтичної галузі підтверджується тим, що в ній вперше проведено дослідження з вивчення біологічно активних речовин трави та кореневих бульб маловивченої рослини з роду Чистецю – чистець Зібольда (*Stachys sieboldii* MIQ.), яка в Україні введена в культуру. За даними традиційної східної медицини кореневі бульби досліджуваного об'єкту сприяють поліпшенню травлення і надають лікувальну дію при діабеті та гіпертонії.

Тому актуальним є комплексне фармакогностичне вивчення сировини чистецю Зібольда з метою розробки параметрів стандартизації сировини та фітозасобів на її основі.

**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.** Дисертантом вперше за допомогою сучасних методів дослідження проведено комплексне фітохімічне вивчення біологічно активних речовин трави та корневих бульб чистецю Зібольда та встановлено наявність вуглеводів, карбонових та амінокислот, фруктанів, фенольних сполук, сапонінів, каротиноїдів і хлорофілів; методом атомно-абсорбційної спектроскопії ідентифіковано та визначено кількісний вміст 16 макро- та мікроелементів; методом ВЕРХ ідентифіковано та встановлено вміст тетрасахариду стахіози; методом ГХ/МС у досліджуваному об'єкті було ідентифіковано леткі сполуки.

Вперше в траві та корневих бульбах чистецю Зібольда спектрофотометричним методом встановлено вміст суми фруктанів.

У досліджуваній сировині методами спектрофотометрії, титриметрії та гравіметрії визначено вміст різних класів природних сполук: полісахаридів, карбонових кислот, флавоноїдів, суми фенольних сполук, ліпофільних сполук, хлорофілів і каротиноїдів. Вперше визначено фракційний вміст полісахаридів. Методом ВЕРХ виявлено і встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст індивідуальних сполук фенольної природи.

З трави чистецю Зібольда одержано сухий екстракт та проведено визначення його гострої токсичності, протизапальної активності; з корневих бульб досліджуваного об'єкту – густий екстракт та встановлено його гіпоглікемічну активність.

Дисертантом розроблено проекти МКЯ на нову лікарську рослину сировину «Чистецю Зібольда кореневі бульби» та «Чистецю Зібольда трава».

Наукова новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель «Спосіб отримання рослинної субстанції з антиексудативною активністю» номер u201708097.

**Теоретичне значення результатів дослідження.** Результати досліджень представляють теоретичний інтерес. Він полягає у системному фармакогностичному вивченні перспективного виду родини *Lamiaceae* – чистецю Зібольда з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу (ВЕРХ, ГХ/МС, ААС). Автором теоретично обґрунтовано методологічні підходи до комплексного вивчення нової лікарської рослини та технології комплексної переробки лікарської рослинної сировини: трави та кореневих бульб чистецю Зібольда.

**Практичне значення роботи.** При виконанні дисертаційних досліджень Гусак Л. В. було використано комплекс методик, що дозволило отримати нові наукові дані, які мають не лише теоретичне, але й практичне значення.

За результатами досліджень розроблено проекти МКЯ «Чистецю Зібольда кореневі бульби» та «Чистецю Зібольда трава».

Дисертантом розроблено технологію одержання сухого екстракту з трави та густого екстракту з кореневих бульб досліджуваного об'єкту. На одержані субстанції створено проекти МКЯ «Чистецю Зібольда трави екстракт сухий» та «Чистецю Зібольда кореневих бульб екстракт густий».

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

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.

Опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Автореферат дисертації за структурою та 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

надруковані у закордонних виданнях. 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».

У **вступі** висвітлено актуальність, мету роботи, наукову новизну та практичну значимість, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертаційної роботи.

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

У **першому розділі** (огляд літератури) дисертантом проведено аналіз джерел літератури систематичного положення видів рослин роду Чистець, наведена ботанічна характеристика чистецю Зібольда, ареали його поширення, надана інформація про хімічний склад та застосування трави та кореневих бульб досліджуваного об'єкту. Дисертантом підкреслено актуальність проведення комплексного фармацевтичного аналізу чистецю Зібольда.

У **другому розділі** наведено дані щодо об'єктів та методів дослідження. Для аналізу використано сучасні морфолого-анатомічні, мікроскопічні, фізико-хімічні, хімічні, технологічні, фармакологічні та статистичні методи дослідження; вказано прилади та обладнання, що використовувалися при проведенні досліджень.

**Третій розділ** присвячений вивченню якісного складу та кількісного вмісту біологічно активних речовин трави та кореневих бульб чистецю Зібольда. У результаті досліджень виявлено та визначено кількісний вміст флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, суми поліфенолів, аскорбінової та органічних кислот, полісахаридів, суми фруктанів, від яких залежить фармакологічна дія досліджуваного об'єкту. Дисертантом проведено визначення жирних кислот методом ГХ/МС, у траві чистецю Зібольда встановлено наявність 6 жирних кислот, у кореневих бульбах – 3.

Методом ВЕРХ визначено і встановлено вміст у кореневих бульбах досліджуваного об'єкту тетрасахариду стахіози (1,15 %). Спектрофотометричним методом встановлено вміст сапонінів у чистеці Зіболяда. Методом ГХ/МС встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст моноцукрів та сахарози у траві та кореневих бульбах чистецю Зіболяда. У траві виявлено 8 цукрів, основними з яких є фруктоза і сахароза; у кореневих бульбах – 6, основною є сахароза.

Методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії дисертантом проведено вивчення вмісту макро- та мікроелементів у досліджуваній сировині.

У **четвертому розділі** представлено результати визначення макро- і мікроскопічних ознак сировини чистецю Зіболяда. Дисертантом проведено морфолого-анатомічне вивчення стебла, листків, квіток та кореневих бульб досліджуваного об'єкту, встановлено основні діагностичні ознаки. Розділ якісно ілюстрований рисунками макро- і мікроскопічного аналізу досліджуваної ЛРС. У даному розділі також наведено результати визначення числових показників трави та кореневих бульб чистецю Зіболяда.

**П'ятий розділ** висвітлює розроблену дисертантом технологію одержання сухого та густого екстрактів з трави та кореневих бульб чистецю Зіболяда. На основі даних досліджень автором розроблено проекти МКЯ «Чистецю Зіболяда трави екстракт сухий» та «Чистецю Зіболяда кореневих бульб екстракт густий». Дисертантом вивчено фармакологічну активність одержаних екстрактів. Встановлено на моделі карагенінового набряку лапки у щурів протизапальну дію для сухого екстракту з трави чистецю Зіболяда; а також доведено гіпоглікемічну активність густого екстракту з кореневих бульб досліджуваного об'єкту. Отримано нові наукові дані, що мають вагоме практичне значення.

Висновки зроблені дисертантом відповідають поставленим завданням та змісту роботи.

Матеріал дисертаційної роботи якісно проілюстрований та грамотно описаний.

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

1. Зазвичай при проведенні тесту толерантності до глюкози спостереження за динамікою глікемії здійснюються протягом наступних 2 годин після глюкозного навантаження у термінах: 30 хв (пік глікемії), 60 хв, 90 хв і 120 хв. При цьому рівень глікемії у кожному терміні, а отже і характер глікемічної кривої має своє діагностичне значення, оскільки вказує на включення різних патогенетичних механізмів порушення вуглеводного обміну. Вважаю, що не було доцільним визначати рівень глікемії зразу після уведення (0 хвилин) глюкози.

2. Доцільно і наочно було б надати у 5 розділі хоча б один графік з глікемічними кривими, де показана динаміка змін глікемії після глюкозного навантаження під впливом фітозасобів у порівнянні з показниками контрольної патології.

Проте, наведені зауваження не мають принципового характеру і не зменшують наукової та практичної цінності дисертаційної роботи.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповіла на такі запитання:

1. З огляду на якісний і кількісний склад БАР в ЛРС чистецю Зібольда, які ще фармакологічні ефекти, окрім гіпоглікемічного і протизапального, ви могли б очікувати?

2. Які ймовірні механізми гіпоглікемічної і протизапальної дії екстрактів трави та кореневих бульб чистецю Зібольда і які БАР цієї рослини визначають дані види активності?

3. Враховуючи, що отримані екстракти трави та кореневих бульб чистецю Зібольда проявляють різні види активності, чи слід їх стандартизувати за вмістом різних діючих речовин?

4. З огляду на фізико-хімічні властивості отриманих екстрактів, яка найбільш оптимальна лікарська форма може бути запропонована для майбутнього впровадження цих фітозасобів в практику?

### Рекомендації щодо використання дисертаційного дослідження.

Теоретичні та практичні результати дисертації можуть бути використані при створенні нових лікарських засобів з гіпоглікемічною та антиексудативною активністю. Також отримані результати доцільно використовувати у навчальному процесі та науковій роботі вищих профільних навчальних закладів України.

### 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 фармакогнозії

Одеського національного медичного  
університету, д.мед.н., професор

