ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Романенка Євгена Анатолійовича

«Фітохімічне вивчення екстрактів собачої кропиви для створення нових лікарських засобів»,

представлену на офіційний захист у Спеціалізовану Вчену Раду Д 64.605.01

на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Актуальність теми. В умовах сучасного ритму життя, порушення діяльності ЦНС, пов'язані з надмірною збудливістю та підвищеною тривожністю, зустрічаються все частіше. Хронічний стрес та емоційні перенавантаження призводить до появи симптомів нейрогенних та психосоматичних захворювань. За статистикою ВООЗ (2017) на першому місці за поширеністю у світі є депресія, якою страждає близько 300 млн. людей. В Україні на депресію страждає 6,3 % населення. Згідно з результатами сучасних досліджень, від 60 до 90 % візитів до лікаря пов'язані зі стресовими станами. Для медикаментозної корекції таких порушень здебільшого застосовуються седативні та анксіолітичні засоби. Обираючи такі лікарські засоби, більш ніж 80 % населення віддають перевагу препаратам рослинного походження.

Серед лікарської рослинної сировини з седативною дією найбільш відомою та широко застосованою є кропиви собачої трава, з якої виробляють настойку. Однак, цей препарат має певні недоліки: непостійність хімічного складу, а відповідно, і фармакодинаміки; містить етиловий спирт, тому протипоказаний дітям, вагітним, особам, діяльність яких потребує підвищеної уваги тощо. У зв'язку з цим розробка стандартизованих інноваційних екстрактів з настойки собачої кропиви, які відрізняються кращими технологічними характеристиками, біодоступністю та широтою спектру фармакологічної діє є актуальним завданням сучасної

фармацевтичної науки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної наукової роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946). Дисертантом особисто проведено фітохімічне вивчення сировини та сухих модифікованих екстрактів собачої кропиви, створено на її основі нові лікарські засоби.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено фітохімічне вивчення модифікованих сухих екстрактів, настойки, трави, листя, квіток та стебел собачої кропиви.

У настойках з листя, квіток та стебел собачої кропиви методом ВЕРХ було ідентифіковано 6 речовин фенольної природи: 3 флавоноїди (рутин, апігенін та катехін), 3 гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, розмаринова та кофейна кислоти) та 3 іридоїди (гарпагід, гарпагіду ацетат та аюгозид). Встановлено, що квітки у більшій мірі накопичують гідроксикоричні кислоти, основним компонентом яких є хлорогенова кислота, тоді як у листі у значній кількості накопичуються флавоноїди. В стеблах вміст всіх ідентифікованих речовин у декілька раз нижчий ніж у інших частинах трави, тому їх вміст доцільно нормувати.

При вивченні динаміки екстрагування суми фенольних сполук, гідроксикоричних кислот та флавоноїдів з трави собачої кропиви використовуючи математичну модель, встановлено, що оптимальна кратність екстракції 70 % етанолом становить 2 рази.

Доведено, що найбільшу седативну активність виявляють субстанції, які містять значну кількість іридоїдів, що свідчить про доцільність додаткової стандартизації собачої кропиви трави, настойки та екстрактів за вмістом цієї групи БАР.

Уперше хромато-мас-спектрометричним методом у рідкому екстрактів собачої кропиви досліджено компонентний склад летких сполук. Виявлено та

встановлено вміст 73 речовин, з яких домінуючими були фітол, борнілацетат, тимол, камфен, α-пінен, п-цимен, каріофілен та каріофіленоксид.

Уперше розроблено способи одержання модифікованих сухих екстрактів з настойки собачої кропиви з використанням амінокислот, які захищено патентами України № 139940, 140278, 140280 та 140688.

В модифікованих екстрактах собачої кропиви методом ВЕРХ уперше було виявлено 15 основних речовин фенольної природи. У сухих модифікованих екстрактах спектрофотометричним методом було визначено кількісний вміст суми флавоноїдів, іридоїдів та поліфенолів.

Найбільш ефективними субстанціями з анксіолітичною дією виявились екстракти, модифіковані на основі введення до них лізину, гліцину, аланіну, валіну, фенілаланіну та аргініну. Поряд з цим екстракт з фенілаланіном виявив виражену діуретичну активність.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено проекти МКЯ для 6 сухих модифікованих екстрактів собачої кропиви трави, які було модифіковано з лізином, гліцином, аланіном, валіном, фенілаланіном та аргініном.

Розроблено схеми одержання 6 сухих модифікованих екстрактів собачої кропиви трави.

Опис принципових схем одержання сухих модифікованих екстрактів собачої кропиви та проекти МКЯ на розроблені субстанції передано для подальшої фармацевтичної розробки та упровадження у виробництво у компаніях ТОВ «КФК «Грін фарм Косметик» (Харків, Україна) та Brupharmexport SRL (Брюссель, Бельгія).

Результати досліджень упроваджено в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки, кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету; кафедри фармації Івано-Франківського

національного медичного університету; кафедри фармакогнозії Одеського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Аналіз експериментальних матеріалів, наведених у дисертаційній роботі показує, що всі дослідження були виконані на сучасному науковому рівні. Запропоновані автором наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на отриманому експериментальному матеріалі і логічно витікають з отриманих результатів. Загальні висновки викладені обґрунтовано і повністю відповідають меті та задачам роботи, а їх достовірність не викликає сумніву.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукову працю, серед яких 7 статей, з них 5 у фахових виданнях України (5 статей у виданнях, які входять до наукометричних баз), 2 статті у виданнях іноземних держав, 4 патенти України на корисну модель, 10 тез доповідей. Опубліковані результати повністю відображають зміст дисертаційної роботи. Автореферат дисертації за структурою і за змістом, відповідає основним положенням роботи.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків. Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, розділу, який містить відомості про прилади, матеріали, методи і реактиви, трьох розділів з результатами експериментальних досліджень, загальних висновків, додатків і списку використаних літературних джерел. Основний текст дисертацію складає 125 сторінок.

Автор підтверджує результати експериментальних досліджень значним ілюстративним матеріалом – 21 рисунком та 19 таблицями. Список використаних джерел включає 156 найменування, з яких 90 іноземні.

У першому розділі дисертант наводить аналіз першоджерел щодо ботанічної характеристики, ареалів розповсюдження, заготівлі, сировинних

запасів, сучасного стану вивчення хімічного складу, фармакологічних властивостей та препаратів роду *Leonurus*.

У другому розділ наведені прилади, матеріали, методики та реактиви, які використовувались при проведенні досліджень з визначення хімічного складу об'єктів дослідження та встановлення їх фармакологічної активності.

Третій розділ присвячено фітохімічному вивченню трави, квіток, листя, стебел та настойки собачої кропиви для уточнення деяких питань технології, фармакодинаміки та стандартизації настойки.

У результаті цих досліджень було доведено, що квітки більшою мірою накопичують гідроксикоричні кислоти, основним компонентом яких є хлорогенова кислота, тоді як у листі в значній кількості накопичуються флавоноїди; найбільшу седативну активність виявляють субстанції, які містять значну кількість іридоїдів, що свідчить про доцільність додаткової стандартизації собачої кропиви трави, настойки та екстрактів за вмістом цієї групи БАР.

Під час вивчення динаміки екстрагування фенольних сполук з собачої кропиви трави на основі математичної обробки одержаних даних визначено ефективний параметр кратності екстракції (2 рази).

У четвертому розділі приводяться дослідження якісного складу, кількісного вмісту біологічно активних речовин та фармакологічної активності екстрактів собачої кропиви.

Розроблено способи одержання модифікованих сухих екстрактів собачої кропиви з використанням 12 амінокислот: лізину, аспарагінової та глутамінової кислот, лейцину, аланіну, фенілаланіну, гліцину, валіну, гістидину, аргініну, цистеїну та метіоніну, досліджено їх фітохімічний склад та психотропну активність. Найбільш ефективними субстанціями виявились екстракти, модифіковані лізином, гліцином, аланіном, валіном, фенілаланіном та аргініном. Поряд з цим екстракт з фенілаланіном виявив виражену діуретичну активність.

П'ятий розділ присвячено стандартизації і розробці методик контролю якості на сухі модифіковані екстракти собачої кропиви. При стандартизації трави та настойки собачої кропиви запропоновано додатково контролювати вміст іридоїдів: у собачої кропиви траві – не менше 0,4 %, у собачої кропиви настойці – не менше 0,04 %.

Експериментальні дослідження виконані на сертифікованому обладнанні в достатній кількості повторів.

Матеріал дисертаційної роботи якісно проілюстрований рисунками та таблицями.

Дисертація добре проілюстрована та чітко викладені усі положення, які базуються на сучасних методах аналізу. Висновки автора ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі.

Поряд з позитивною оцінкою роботи слід висловити деякі зауваження та пропозиції:

1. На рис. 1.2 окрім назв БАР на англійській мові доцільно було б представити зазначені назви на українській мові.

2. Рисунки 4.6, 4.7 більш доцільно було б представити в більшому масштабі.

3. Результати дослідження діуретичної активності досліджуваних екстрактів, на мою думку, більш доцільно було б представити у вигляді таблиці.

4. В роботі присутні деякі повтори, невдалі вирази та друкарські помилки.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант дав відповідь на наступне запитання:

1. В якому обсязі були проведені валідаційні дослідження методик кількісного визначення, що наведені в розроблених методах контролю якості.

Проте, вказані недоліки та зауваження не мають принципового характеру і не впливають на наукову, практичну значимість роботи і на загальну позитивну оцінку дисертації.

Відповідність дисертації вимогам ДАК України

На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Романенка Євгена Анатолійовича "Фітохімічне вивчення екстрактів собачої кропиви для створення нових лікарських засобів", є самостійною роботою, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що у сукупності вирішують конкретні завдання у галузі створення і стандартизації препаратів рослинного походження та мають важливе суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки та практики. За своєю новизною, об'ємом проведених досліджень та за рівнем виконання і впровадженням представлена дисертація відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. зі змінами, а її автор Романенко Євген Анатолійович заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:
Завідувач кафедри хімії
ПВНЗ "Київський медичний університет",
доктор фармацевтичних наук А.В. Гудзенко

Підпис засвідчую,
Проректор з науково-педагогічної роботи
та післядипломної освіти
ПВНЗ "Київський медичний університет",
доктор медичних наук, професор С.І. Доан