

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу Кузнєцової Вікторії Юріївни «Фармакогностичне дослідження джерел фенілпропаноїдів та розробка лікарських засобів на їх основі для лікування захворювань сечостатевої системи», 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**

Інфекційно-запальні захворювання сечостатевої системи обумовлені значною розповсюдженістю, ризиком хронізації запальних процесів та порушенням репродуктивної функції. Для їх лікування застосовуються як синтетичні препарати, так і лікарські засоби рослинного походження, тому актуальним є обґрунтування вирішення цієї проблеми шляхом пошуку нових перспективних видів лікарських рослин та одержання препаратів на їх основі.

Однією з груп біологічно активних речовин, які поєднують у собі протизапальну, антимікробну та кровоспинну активність, є фенілпропаноїди, зокрема, флавоноїди, антоціани, гідроксикоричні кислоти. До перспективних джерел фенілпропаноїдів належать смородина чорна, грицики звичайні, цибуля ріпчаста та види журавлини. Ці рослини здавна використовуються як у народній, так і у науковій медицині, мають достатню сировинну базу, але на їх сировину відсутні методи контролю якості, які б відповідали сучасним вимогам.

Спираючись на вищезазначене, пошук рослинних джерел фенілпропаноїдів, їх фармакогностичне дослідження, стандартизація та розробка лікарських засобів вітчизняного виробництва для лікування захворювань сечостатевої системи є актуальним.

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

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково – дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946).

## **Наукова новизна отриманих результатів**

Наукова новизна досліджень, представлених у дисертаційній роботі Кузнецової В. Ю., полягає у теоретичному обґрунтуванні та практичному вирішенні проблеми розробки та стандартизації вітчизняних лікарських рослинних засобів на основі фенілпропаноїдів для лікування захворювань сечостатевої системи.

Дисертантом проведено аналіз лікарських засобів на фармацевтичному ринку України для лікування урологічних захворювань та анормальних маткових кровотеч, який підтвердив доцільність та перспективність розробки вітчизняних фітопрепаратів для лікування вищезазначених захворювань.

Автором уперше проведено комплексне порівняльне фітохімічне дослідження перспективних рослинних джерел фенілпропаноїдів, зокрема грициків звичайних трави, листя, квіток, плодів та коренів; смородини чорної плодів свіжих, плодів висушених і вичавок 5 сортів; журавлини дрібноплідної та журавлини великоплідної плодів свіжих, висушених та вичавок; цибулі ріпчастої лушпиння 5 червоних сортів. Ідентифіковано та визначено кількісний вміст у досліджуваних об'єктах 7 флавоноїдів, 12 антоціанів, 6 фенольних кислот, 33 органічних кислот та 14 жирних кислот, 19 елементів. Наведено валідаційні характеристики методик визначення методом ВЕРХ флавоноїдів, антоціанів, фенольних кислот, філохінону та арбутину у досліджуваній сировині.

Розроблені здобувачем критерії стандартизація смородини чорної плодів свіжих, смородини чорної плодів висушених, грициків трави впроваджено при розробці національних монографій ДФУ на цю сировину.

Дисертантом запропоновано способи одержання грициків трави екстрактів густих, журавлини плодів екстракту сухого, цибулі ріпчастої лушпиння екстракту сухого, брикетів «Рігліцеп» та збору «Оксирібурцеп», для яких доведено протизапальну та антимікробну активність. Для грициків трави екстракту густого підтверджено кровоспинну дію.

Новизну досліджень підтверджено патентами України на корисну модель № 86332 від 25 грудня 2013 р. «Лікарський засіб для корекції надлишкової маси тіла на основі харчових рослин» та № 100886 від 10 серпня 2015 р. «Застосування густого екстракту трави грициків як засобу мембраностабілізуючої та протизапальної дії».

### **Практичне значення отриманих результатів**

Дисертантом розроблено національну монографію ДФУ 2.2 «Грициків трава<sup>N</sup>» та проекти національних монографій ДФУ 2.4 «Смородини плоди свіжі<sup>N</sup>» та «Смородини плоди висушені<sup>N</sup>», а також проекти МКЯ «Смородини чорної вичавки», «Журавлини плоди свіжі», «Журавлини плоди висушені», «Цибулі ріпчастої лушпиння», «Грициків трави екстракт густий», «Журавлини плодів екстракт сухий», «Цибулі ріпчастої лушпиння екстракт сухий».

У промислових умовах на базі ТОВ «Фіттекс» (м. Харків) апробовано технологію одержання та МКЯ брикетів «Рігліцеп» і збору «Оксирібурцеп» у формі брикетів (акти впровадження від 5 вересня 2019 р.).

Розроблено МКЯ лікарського засобу «Афлазин» та дієтичної добавки «Діурол», які відтворюються у промислових умовах ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» (с. Чайки, Київська область) (акти впровадження від 17 березня 2017 р. та 12 вересня 2017 р.).

Результати досліджень, які представлено у дисертаційній роботі, впроваджено у науково-дослідну роботу кафедр закладів вищої освіти:

кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри фармації Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії ПВНЗ «Київський медичний університет», кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету, кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету, кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін Казахського Національного медичного університету імені С. Д. Асфендіярова, кафедри біології факультету природничих наук Університету Вітовта Великого.

### **Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах та авторефераті**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 54 наукові праці, у тому числі 30 статей у наукових фахових виданнях (15 – у наукових фахових виданнях України, 15 – у зарубіжних фахових виданнях, з яких 4 входять до наукометричної бази Scopus), 22 тези доповідей, 2 патенти України на корисну модель.

Автореферат оформлений відповідно до вимог та цілком відображає основні положення та висновки дисертації.

### **Аналіз основного змісту дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота викладена на 450 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку

використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 295 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 56 таблицями та 124 рисунками. Список використаних джерел містить 401 найменування, з них 207 кирилицею та 194 латиницею.

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** обґрунтовано актуальність теми досліджень, сформульовано мету і завдання, визначено об'єкти та предмет досліджень, наведено основні наукові результати, їх новизна та практична значимість, відомості про впровадження та апробацію результатів роботи, а також її структуру.

**Перший розділ** «Сучасний стан досліджень рослинних джерел фенілпропаноїдів для лікування захворювань сечостатевої системи (Огляд літератури)» містить характеристику та напрямки фармакотерапії захворювань сечостатевої системи, зокрема аномальних маткових кровотеч, циститу та пієлонефриту, а також результати теоретичного обґрунтування перспективності розробки препаратів на основі рослинної сировини, яка містить фенілпропаноїди.

У **другому розділі** «Теоретичне обґрунтування вибору об'єктів дослідження. Методи та методики дослідження» представлено алгоритм проведення дослідження та запропоновану схему вибору перспективних груп фенілпропаноїдів, які можуть бути використані у профілактиці та лікуванні аномальних маткових кровотеч, циститу та пієлонефриту, наведено короткі відомості про об'єкти дослідження, прилади, методи та методики, які були використані дисертантом при виконанні досліджень.

**Третій розділ** «Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування аномальних маткових кровотеч та урологічних захворювань» містить результати аналізу ринку лікарських засобів для лікування вищезазначених захворювань. Проведені маркетингові дослідження підтвердили доцільність

розробки лікарських рослинних засобів вітчизняного виробництва на основі фенілпропаноїдів для лікування захворювань сечостатевої системи.

У **четвертому розділі** «Ідентифікація та визначення вмісту фенілпропаноїдів та інших груп фенольних сполук у досліджуваній сировині» наведено результати вивчення з використанням сучасних методів аналізу фенольних сполук, у тому числі фенілпропаноїдів, у сировині смородини чорної, журавлини дрібноплідної та журавлини великоплідної, грициків звичайних та цибулі ріпчастої.

За результатами вивчення фенольних сполук в об'єктах дослідження вибрано сировину для подальших поглиблених досліджень.

**П'ятий розділ** «Ідентифікація та визначення вмісту інших груп БАР у перспективних видах сировини» присвячений вивченню амінокислот, полісахаридів, органічних кислот, у тому числі аліфатичних насичених та ненасичених монокарбонових (жирних) кислот, летких сполук, філохінону, визначенню елементного складу у перспективній сировині смородини чорної, журавлини дрібноплідної, цибулі ріпчастої, грициків звичайних.

**Шостий розділ** «Стандартизація досліджуваної сировини» починається з аналізу підходів до стандартизації грициків звичайних трави та смородини чорної плодів у провідних фармакопеях світу, який показав необхідність розробки національних монографій на ці види лікарської рослинної сировини для включення до ДФУ.

Здобувачем проведено визначення основних мікроскопічних діагностичних ознак, ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних речовин, а також випробувань відповідно до вимог ДФУ грициків трави, смородини чорної плодів свіжих, висушених та вичавок, журавлини плодів свіжих та висушених, цибулі ріпчастої лушпиння.

У **сьомому розділі** «Одержання, стандартизація лікарських рослинних засобів та обговорення результатів їх фармакологічних досліджень» представлено результати досліджень з одержання, вивчення хімічного

складу, стандартизації та фармакологічних досліджень лікарських рослинних засобів на основі сировини, яка містить фенілпропаноїди.

Здобувачем одержано етанольні екстракти з трави грициків, журавлини плодів, цибулі ріпчастої лушпиння, а також брикети «Рігліцеп» та збір у формі брикетів «Оксирібурцеп» та запропоновано проєкти методів контролю якості відповідно «Грициків трави екстракт густий», «Журавлини плодів екстракт сухий», «Цибулі ріпчастої лушпиння екстракт сухий», «Брикети «Рігліцеп» та «Збір «Оксирібурцеп» у формі брикетів».

Фармакологічними дослідження встановлено протизапальну та антимікробну активність грициків трави екстракту густого, журавлини плодів екстракту сухого, цибулі ріпчастої лушпиння екстракту сухого, протизапальну активність брикетів «Оксирібурцеп», кровоспинну активність грициків трави екстракту густого.

Розроблено методи стандартизації лікарського препарату «Афлазин» та дієтичної добавки «Діурол» на основі ЛРС, що містить фенілпропаноїди.

Список використаних джерел наукової літератури наведено в порядку згадування у тексті. Він оформлений за чинними вимогами.

Загалом, одержані результати підтверджують доцільність створення на основі отриманих фітосубстанцій оригінальних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування захворювань сечостатевої системи.

Матеріал дисертаційної роботи якісно проілюстрований.

Істотних недоліків у дисертаційній роботі та авторефераті не виявлено. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення, відповідає вимогам МОН України. Тексти дисертації та автореферату викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю. Суттєвих зауважень до роботи немає.

Однак, у результаті ознайомлення з дисертацією деякі зауваження та пропозиції хочу висловити:

1. Вважаю, що висновки після розділів необхідно було більш конкретизувати у відповідності з виконаними дослідженнями та одержаними результатами

2. У розділі 5 доцільно було б навести більш наглядні ВЕРХ хроматографи.

3. На мою думку, розроблені монографій ДФУ та МКЯ бажано було б дати у додатках.

4. У роботі автор використовує застарілі хімічні назви кислот і солей. Необхідно дотримуватись сучасної номенклатури згідно ДСТУ 2439:2018 «Хімічні елементи та прості речовини. Терміни та визначення основних понять, назви й символи». Київ: ДП «УкрНДНЦ, 2019.

5. У розділі 7 доцільно було б навести блок-схеми одержання брикетів «Рігліцеп» та збору у формі брикетів «Оксирібурцеп».

6. Дисертантом обґрунтовано необхідність визначення флавоноїдів, антоціанів, гідроксикоричних кислот, поліфенольних сполук, органічних кислот, летких сполук у досліджуваній сировині, проте в одержаних екстрактах визначали лише деякі з цих груп БАР. Доцільно було б розширити визначення вмісту інших груп БАР в одержаних лікарських засобах.

#### **Відповідність дисертації вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів»**

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Кузнєцової Вікторії Юріївни на тему «Фармакогностичне дослідження джерел фенілпропаноїдів та розробка лікарських засобів на їх основі для лікування захворювань сечостатевої системи» є самостійною роботою, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати, що вирішують завдання щодо створення і стандартизації лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань сечостатевої системи та мають суттєве значення для розвитку вітчизняної фармацевтичної науки та практики. За актуальність, новизною, обсягом, науковим рівнем, повнотою

досліджень, достовірністю результатів і висновків, теоретичним і практичним значенням, публікаціями у фахових виданнях, за рівнем виконання і впровадження представлена робота відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ від 24 липня 2013 р. № 567 зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р., що висуваються до докторських дисертацій, а її автор Кузнецова Вікторія Юріївна, заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

**Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри фармакогнозії  
з медичною ботанікою Тернопільського  
національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор фармацевтичних наук, професор



завіряю

Заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

С. М. Марчишин