

## ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів  
дисертації

Яременко Максима Сергійовича

«Фармакогностичне вивчення кореневищ і листя лепехи звичайної  
та отримання субстанцій різної біологічної дії.»

на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я»  
за спеціальністю 226 «Фармація»

**Актуальність теми дисертації.** Застосування лікарських препаратів рослинного походження у медицині має традиційні корені і це історичне підґрунтя залишається актуальним в наш час та має тренд до зростання в Україні і закордоном. Звичайно, це ґрунтується на полівалентності ефектів біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження на різні системи організму людини, можливістю тривалого курсу лікування без побічних наслідків, їх доступністю та рентабельністю.

Серед перспективних для дослідження рослин провідне місце займає лепеха звичайна, аїр тростинний, аїр звичайний, лепеха очеретяна (*Acorus calamus L.*), що здавна використовується в Україні, окремо і у складі зборів, у вигляді екстемпоральних лікарських форм, а також ряду комплексних препаратів: противиразкових – «Вікалін» та «Вікаїр», жовчогінного – «Оліметин». Наукові публікації останніх років свідчать про значний потенціал цієї сировини. Таким чином, на сьогодні актуальним питанням є ґрунтовні, комплексні фармакогностичні дослідження кореневищ і листя лепехи звичайної для створення сучасної монографії ДФУ на цю сировину, вивчення БАР сировини, розробка нових лікарських засобів та вивчення їх фітохімічне вивчення, встановлення їх біологічної дії. Отже, безперечно, робота Яременка М.С., присвячена фармакогностичному дослідженню сировини лепехи звичайної є сучасною та актуальною.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.** Дисертантом

вперше проведено комплексне фармакогностичне вивчення лепехи звичайної листя та кореневищ, що зростає у різних екологічних умовах, зразки яких заготовлені в 12 областях України.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в порівняльному вивченні БАР первинного і вторинного синтезу у лепехи звичайної листі і кореневищах. Вперше ідентифіковано та визначено кількісний вміст фенольних сполук в листі: гідроксикоричні кислоти – кофейна та неохлорогенова; флавоноїди – апігенін, акацетин, апігенін-7-глюкозид, трифолін, робінін та ізоорієнтин; у кореневищах – гідроксикоричні кислоти – кофейна та неохлорогенова; флавоноїд акацетин.

Вперше досліджено динаміку накопичення флавоноїдів та ефірної олії в листі лепехи звичайної залежно від фази вегетації.

Вперше визначено антирадикальні властивості сировини лепехи та встановлено, що кореневища виявляють більшу здатність до зв'язування вільних радикалів, ніж листя.

Уперше розроблено методику ідентифікації сировини лепехи звичайної та визначення граничного вмісту суми  $\alpha$ - та  $\beta$ -азаронів методом ТШХ. Розроблено та валідовано методику кількісного визначення суми азаронів методом ВЕРХ у перерахунку на  $\alpha$ -азарон.

Уперше проведено стандартизацію та виявлено основні показники якості листя лепехи звичайної; розроблено оптимальні технології одержання екстрактів із кореневищ та листя лепехи, проведено стандартизацію одержаних екстрактів та досліджено їх БАР.

Пріоритет досліджень підтверджено патентами України на корисну модель № 133674 «Спосіб ідентифікації кореневищ лепехи звичайної з подальшим визначенням граничного вмісту азарону» та № 138526 «Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу на основі рослинної сировини з протизапальною дією» та заявкою на патент на винахід a201906407 «Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу на основі рослинної сировини з протизапальною дією».

**Теоретичне значення отриманих результатів.** Вперше проведено порівняльне комплексне фармакогностичне дослідження лепехи звичайної листя та кореневищ, що заготовлені в Україні, з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу БАР, обрані підходи до стандартизації сировини як лікарської рослинної відповідно до вимог ДФУ, отримано субстанцію та розроблено МКЯ. Теоретичне обґрунтування для перспективних досліджень та подальшої розробки лікарських засобів створюють результати фармакологічного дослідження, що доводять дозозалежний вплив на поведінкові реакції, тривожність, депресивність тварин, м'язовий тонус, координацію рухів, підвищення актопротекторної та аналептичної активності отриманого дисертантом дезалкоголізованого екстракту із листя лепехи звичайної.

**Практичне значення отриманих результатів.** За результатами дисертаційного дослідження розроблені проекти МКЯ на лікарську рослинну сировину та створені лікарські засоби. Отримані дані використані при розробці монографії ДФУ «Лепехи кореневища». Розроблено та затверджено Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України Інформаційний лист № 367-2018.

Результати роботи впроваджені у наукову-дослідну роботу споріднених кафедр вищих навчальних закладів – 4 актів впровадження.

Технологія отримання лікарських рослинних засобів з лепехи звичайної була апробована на ТОВ «КФК «ГРІН ФАРМ КОСМЕТИК».

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційну роботу виконано на сучасному науковому рівні. Використані автором методи досліджень відповідають поставленим завданням і сучасним вимогам, вони є об'єктивними та складають основу наукової інтерпретації результатів, що визначає вагому теоретичну значимість роботи. Висновки, наведені у дисертаційній роботі, цілком аргументовані і логічно витікають зі змісту роботи.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.** Серед наукових праць, опублікованих у співавторстві, у дисертації наведені лише ті положення, розробки та рекомендації, які є результатом особистих досліджень автора. За матеріалами дисертації опубліковано 26 наукових робіт, у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях, з них 1 у періодичному науковому виданні, яке індексується у Scopus, 17 тез доповідей, 2 патент України на корисну модель та 1 інформаційний лист.

**Список опублікованих автором праць на тему дисертації:**

1. Гонтова Т. М., Яременко М. С. Хромато-мас-спектрометричне вивчення летких сполук кореневищ лепехи звичайної. *Збірник наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ. 2015. Вип.24, книга 5. С. 77-82.
2. Підходи до розробки монографії «Лепехи звичайної кореневища» для включення у Державну фармакопею України / М. С. Яременко, Т. М. Гонтова, Л. М. Сіра, Е. Е. Котова, А. Г. Котов. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 1 (49). С. 22–26.
3. Яременко М. С., Гонтова Т. М., Сіра Л. М. До питань використання та ідентифікації неофіціальної сировини – листя *Acorus calamus* L. *Медична та клінічна хімія*. 2018. № 0 (1). С.105–110.
4. Yaremenko M. S., Gontova T. M., Mashtaler V. V., Kotova E. E., Kotov A. G. Development of method for identification and determination of limit content of asarone in *Acorus calamus* rhizomes. *Research J. Pharm. and Tech.* 2018. Vol. 11 (6). P. 2263–2266.
5. Yaremenko M., Gontova T., Boryak L., Mala O., Andryushayev O. Determination of optimal extraction conditions of phenolic compounds from *Acorus calamus* leaves. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 3 P. 63–70.
6. Yaremenko M., Gontova T. The technology of production and quality assessment of the calamus liquid extract. *International independent scientific journal*. 2020. № 12. P. 47–51.

7. Спосіб ідентифікації кореневищ лепехи звичайної з подальшим визначенням граничного вмісту азарону : пат. 133674 України № u201805081; заявл. 05.08.2018 ; опубл. 25.04.2019, бюл. №8.
8. Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу на основі рослинної сировини з протизапальною дією : пат. 138526 України № u201906408 ; заявл. 10.06.2019 ; опубл. 25.11.2019, бюл. №22.
9. Яременко М. С. Изучение аминокислотного состава корневищ аира болотного / *Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику* : сб. материалов X науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. Душанбе, 2015. С. 371.
10. Yaremenko M. S., Gontova T. M. Research of vitamin composition in leaves *Acorus calamus*. *Topical issues of new drugs development* : abstracts of XXIII International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student 21 April, 2016 : In 2 vol. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2016. Vol.1. 433 p.
11. Яременко М. С., Гонтова Т. М. Порівняльний аналіз амінокислотного складу листя та кореневищ лепехи звичайної // *Промислова фармація: Етапи становлення та майбутнє*: збірник наукових праць. Х.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 137–140.
12. Яременко М. С., Гонтова Т. М. Контроль якості препаратів на основі лепехи звичайної. *Матеріали V науково-практичної конференції Школи молодих науковців ПАТ «Фармак»*. Київ, 2017 С. 49–51.
13. Yaremenko M. S. Research elemental composition of domestic raw *Acorus calamus* rhizomes. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, 20 April, 2017 : In 2 vol. Kh. : Publishing Office NUPh, 2017. Vol.1. P. 144–145.
14. Яременко М. С., Гонтовая Т. Н. Витаминный состав отечественного сырья корневищ аира обыкновенного. *Наука и медицина: современный*

- взгляд молодежи : сб. материалов IV междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых Алматы, 20-21 апр. 2017 г. Алмата, 2017. С. 300–301.
15. Яременко М. С., Гонтова Т. М., Котова Е. Е. Використання фармакопейних методик при вивченні флавоноїдів в сировині лепехи звичайної. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народж. д-ра. фармац. наук, проф. О. М. Гайдукевича (12-13 квіт. 2018 р.). Харків : НФаУ, 2018. С. 313–314.
16. Яременко М. С., Гонтова Т. М. Порівняльний аналіз елементного складу кореневищ та листя лепехи звичайної / *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27-28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 57–58.
17. Яременко М. С., Гонтова Т. М., Котова Е. Е. Кількісне визначення суми поліфенолів у кореневищах та листі лепехи звичайної. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали III міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26–28 листоп. 2018 р. Харків, 2018. С. 276–277.
18. Корган Л. А., Яременко М. С. Питання безпеки спиртового екстракту листя лепехи звичайної. *Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали X наук.-практ. конф., м. Харків, 21 трав. 2018 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2018. С. 44.
19. Yaremenko M. S., Gontova T. M., Kotova E. E. Perspective for using *Acorus calamus* leaves in medicine. *Sciences and Pharmacy Practice 2018* : Book of abstracts 9th International Conference dedicated to the 100-th anniversary of independent Lithuania's pharmacy, Kaunas, 9 November, 2018. P. 60.

20. Яременко М. С., Гонтова Т. М., Руденко В. П. Дослідження кількісного вмісту водорозчинних полісахаридів листя лепехи звичайної. *Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології* : матеріали наук.-практ. конф., м. Одеса, 4 жовт. 2019 р. Одеса, 2019 р. С. 74–80.
21. Яременко М. С., Гонтова Т. М., Котова Е. Е. Перспективи застосування денситометрії при визначенні кількісного вмісту азарону в кореневищах лепехи звичайної. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармац. працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 281–282.
22. Яременко М. С., Гонтова Т. М., Гапоненко В. П. Дослідження кількісного вмісту полісахаридних фракцій листя лепехи звичайної. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовт. 2019 р. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Х. : НФаУ, 2019. С. 341–347.
23. Yaremenko M. S., Gontova T. M. Quantification of asarone in *Acorus calamus* by RP-HPLC. *Science and modern pharmaceutical manufacturing* : VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement, Kyiv, 21 November, 2019. *Укр. Мед. Часопис*. 2019. Т. 2, № 6 (134). Р.16–17.
24. Визначення антирадикальної активності кореневищ лепехи звичайної / М. С. Яременко, Т. М. Гонтова, І. В. Безрук, В. О. Грудько. *PLANTA+*. *Досягнення та перспективи* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д. хімічних наук, проф. Ніни Павлівни Максютіної до 95-річчя від дня народження, м. Київ, 20–21 лют. 2020 р. Київ : ПАЛИВОДА, 2020. С. 144–146.
25. Перспективність розробки нових препаратів на основі листя лепехи звичайної / О. В. Андрюшаєв, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій, М. С. Яременко. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до*

досягнень сучасної медицини і фармації : тези доп. II наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, 15 травн. 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 28–29.

26. Яременко М. С., Гонтова Т. М., Котова Е. Е. Терміни заготівлі листя лепехи звичайної (*Acorus calamus* L.) : інформ. лист № 367-2018 / Український центр наукової медичної інформації та патентоліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). Київ, 2018. Вип. 40. (Рішення ЕПК «Фармація» Протокол № 104 від 24.10.2018 р.).

**Апробація результатів дисертації.** Фаховий семінар з попередньої експертизи результатів дисертаційної роботи Яременко М.С. відбувся 19.11.2020 р. на кафедрі ботаніки під головуванням кандидата фармацевтичних наук, доцента Малої Ольги Сергіївни за участю рецензентів доктора фармацевтичних наук, професора Ковальнової А.М. та доктора фармацевтичних наук, професора Ленчик Л.В. Також на фаховому семінарі з попередньої експертизи дисертації були присутні співробітники кафедр ботаніки, фармакогнозії, хімії природних сполук та нутриціології й фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. На всі поставлені питання дисертантом було надано ґрунтовні відповіді.

Ключові науково-методичні принципи та результати дисертаційної роботи були представлені на таких конференціях: X науково-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику» с международным участием (Душанбе, 24 квітня 2015 р.); Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIII International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student (Харків, 21 квітня 2016 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє» (Харків, 29-30 вересня 2017 р.); V науково-практичній конференції Школи молодих науковців ПАТ «Фармак» (Київ, 19 жовтня 2017 р.); XXIV International Scientific And Practical Conference Of



Young Scientists And Student «Topical issues of new drugs development» (Харків, 20 квітня 2017 р.); IV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (Алмата, 20-21 квітня 2017 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій», присвяченій 80-річчю від дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича (Харків, 12-13 квітня 2018 р.); VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р.); III науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 26–28 листопада 2018 р.); 9th International Conference «Sciences and Pharmacy Practice 2018» dedicated to the 100-th anniversary of independent Lithuania's pharmacy (Каунас, 9 листопада 2018 р.); Науково-практичній конференції «Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології» (Одеса, 04 жовтня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку», присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (Харків, 19-20 вересня 2019 р.); науково-практичній internet-конференції «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації» (Харків, 22-23 жовтня 2019 р.); VII scientific and practical conference of Farmak's School of young scientists with international involvement «Science and modern pharmaceutical manufacturing» (Київ, 21 листопада 2019 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «PLANTA+. Досягнення та перспективи», присвяченій пам'яті доктора хімічних наук, професора Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження) (Київ, 20–21 лютого 2020 р.); II науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2020 р.).

**Зауваження щодо змісту дисертації.** Принципові зауваження щодо змісту роботи відсутні, проте є уточнення та побажання:

1. Автор стверджує, що у корі кореневищ лепехи є пучки із флоемою у середині, а ближче до осьового циліндра провідні пучки неповні чи колатеральні зі склеренхімною обкладкою, на нашу думку, потрібно уточнити, що центрофлоемні пучки знаходяться лише у центральному циліндрі і розташовані здебільшого концентричними колами. Такі пучки зближені до тангентально витягнутих і потовщених клітин ендодерму, інколи зливаються по два-три, ближче до центру розташовані колами та більш дифузно. Колатеральні судинні пучки розташовані лише у коровій частині кореневища лепехи звичайної.

2. У розділі 1 «Огляд літератури» доцільно резюме автора не називати “Висновки до розділу 1”, оскільки цей розділ не присвячено експериментальним дослідженням, проте містить критичний аналіз сучасних відомостей про вивчення хімічного складу лепехи, застосування в медицині, підходи до стандартизації сировини лепехи у різних країнах, тому резюме автора наприкінці і є таким висновком, що не потребує заголовка.

У порядку дискусії вважаємо за доцільне поставити такі питання:

1. Щодо сировинної бази лепехи звичайної в Україні: лепеху звичайну занесено до регіональних Червоних книг, наприклад Києва та його зеленої зони, 2000 р., Дніпропетровської та Львівської областей. Які нормативно-правові акти та заходи щодо збереження біологічних запасів кореневищ лепехи звичайної прийняті на рівні законодавства держави? Яким чином актуальність Вашої дисертаційної роботи пов’язана з вирішенням проблеми недостатності експлуатаційних заготівель сировини?

2. Які відмінності щодо ідентифікації та визначення основних показників якості ЛРС лепехи звичайної, що є у Вашій монографії до ДФУ, із монографіями на цю сировину у фармакопеях інших країн?

3. Згідно науковим першоджерелам у першому розділі дисертаційної роботи наведено стероїдну сполуку цервістерол, яку синтезують аскоміцети,

наприклад, дріжджі, базидіоміцети та деякі види коралів, яку виділено із кореневищ лепехи (JuanLi, ZhongYaoCai. 2014 Sep;37(9):1587-90. На Вашу думку, це звичайна сполука біосинтезу рослини? Або рослина чи підземні органи, які досліджували автори, були уражені грибком. Або сировину було контаміновано у процесі зберігання.

4. Чим відрізняється методика кількісного визначення азарону методом ВЕРХ, яку розроблено Вами, від існуючих методик, наприклад, у *Asarum europеum*?

5. Як Ви вважаєте, які екологічні фактори впливають на накопичення азарону в сировині. Чи є дані закордонних дослідників з цього питання?

6. Чи припустимо, на Вашу думку, проводити аналіз у розділі ідентифікація С з використанням стандартної речовини “цинеолу”? Чи потрібно це внести до проекту монографії ДФУ?

Незважаючи на ці питання та уточнення, представлена робота безперечно є актуальною, написана грамотно і коректно, результати досліджень статистично достовірні. Наведені дискусійні моменти та зауваження не впливають на загальну високу оцінку роботи.

**Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.** Розглянувши дисертацію Яременка Максима Сергійовича за темою «Фармакогностичне вивчення кореневищ і листя лепехи звичайної та отримання субстанцій різної біологічної дії» (науковий керівник – доктор фармацевтичних наук, професор Гонтова Т. М.) та наукові праці, у яких висвітлені основні наукові результати, визначивши особистий внесок дисертанта та співавторів, а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару), вважаємо, що робота є актуальною та виконана з використанням сучасних методів експериментального дослідження, має наукову та практичну значимість отриманих результатів проведених досліджень. У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Дисертація Яременко Максима Сергійовича за темою «Фармакогностичне вивчення кореневищ і листя лепехи звичайної та отримання субстанцій різної біологічної дії» є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п.10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту у спеціалізованій вченій раді.

**Рецензенти:**

Професор кафедри фармакогнозії,  
доктор фармацевтичних наук, професор



Ковальова А. М.

Професор кафедри хімії  
природних сполук та нутриціології,  
доктор фармацевтичних наук, професор



Ленчик Л.В.

Підписи проф. Ковальової А. М. та проф. Ленчик Л.В. та засвідчую:

Провідний фахівець  
з питань кадрової роботи НФаУ  
25.11.2020р.



Купіна О. В.