

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Миги Михайла Мирославовича

на тему “ **Фармакогностичне вивчення деяких видів роду Шавлія (*Salvia L.*) флори України для створення нових лікарських засобів** ”,

представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.022 в Національному фармацевтичному університеті на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація»

Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки.

Запальний процес є одним з компонентів більшості патологічних процесів не залежно від локалізації. У медичній практиці широко використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) для зменшення запалення при різноманітних патологіях.

У всьому світі щорічно НПЗЗ споживають більше 300 мільйонів людей. Водночас НПЗЗ відносяться до групи відносно небезпечних лікарських засобів з точки зору розвитку побічних реакцій. Найпоширенішим токсичними ефектами НПЗЗ є ураження шлунково-кишкового тракту, які при тривалому прийомі виникають у 40% пацієнтів. Актуальним є розробка нових, безпечних засобів з протизапальною активністю з лікарської рослинної сировини, зокрема з сировини представників роду Шавлія, які широко використовують для зняття запального процесу різної локалізації в офіциналній та традиційній медицині по всьому світі.

В Україні зростає 21 вид роду Шавлія, які характеризуються високим вмістом терпеноїдів та фенольних сполук та проявляють широкий спектр фармакологічної активності, зокрема і протизапальної. Дані хемотаксономічного аналізу вказують на перспективність використання *S. grandiflora*, *S. cernua*, *S. pratensis*, *S. nemorosa* та *S. verticillata* у фармацевтичній галузі.

Тому детальне фармакогностичне вивчення перспективних видів роду Шавлія флори України для встановлення перспективи створення на їх основі нових лікарських засобів протизапальної дії є актуальним завданням сучасної фармації.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану проблемної комісії

“Фармація” МОЗ та АМН України і є фрагментом наукової теми Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (номер державної реєстрації 0114U000946).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які викладені у дисертаційній роботі. Достовірність та обґрунтованість викладених наукових положень не викликає сумніву. У роботі використані сучасні методи аналізу, які широко використовують у фармацевтичному аналізі та при контролі якості лікарських засобів.

Матеріали дисертації викладено послідовно, сформульовані загальні висновки та висновки за розділами дисертації логічно витікають із розділів дисертації, викладені змістовно та лаконічно. Поставлені завдання дисертаційної роботи для досягнення мети виконані повною мірою.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертантом проведено фармакогностичне вивчення листя *S. grandiflora*, *S. pratensis* та *S. verticillata*, фітохімічне вивчення сухих модифікованих екстрактів, одержаних з листя досліджуваних видів, досліджено їх протизапальну та антибактеріальну активність.

Для листя досліджуваних видів проведено мікроскопічне дослідження та визначені спільні та відмінні діагностичні ознаки кожного з видів. Досліджений вміст мікро- та мікроелементів, амінокислотний склад. Хроматографічними методами аналізу визначено вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, поліфенольних сполук, сапонінів та терпеноїдів.

Розроблено схему одержання сухих модифікованих екстрактів з листя досліджуваних видів, проведено вивчення їх хімічного складу та фармакологічної активності. Встановлено кількісний вміст 14 речовин фенольної природи. Домінуючими сполуками у всіх екстрактах були рутин, апігенін, лютеолін-7-О-глюкозид та розмаринова кислота. Вперше в одержаних екстрактах було виявлено вміст 15 амінокислот. Після проведення фітохімічних та фармакологічних досліджень найбільш перспективною субстанцією виявився екстракт, який був модифікований амінокислотою L-лізином. Новизна цих досліджень підтверджена та захищена патентами України на корисну модель 92310, 138320 та на винаходи 110990, 121367.

В результаті проведених фармакологічних досліджень показано, що модифікація екстракту амінокислотою L-лізин призводить до значного підвищення протизапальної активності до 93 % та до більш вираженої

антибактеріальної дії.

Теоретичне і практичне значення одержаних результатів. Автором проведено порівняльне фармакогностичне дослідження *S. officinalis* та *S. grandiflora*, *S. pratensis*, *S. verticillata*, фітохімічне дослідження модифікованих сухих екстрактів, одержаних з листя досліджуваних видів та проведений аналіз їх фармакологічної активності.

Для листя цих перспективних видів були розроблені проекти методів контролю якості. Для листя *S. grandiflora* ідентифікацію С запропоновано проводити методом ТШХ за присутністю кофейної та розмаринової кислот, а кількісне визначення за вмістом суми гідроксикоричних кислот спектрофотометричним методом у перерахунку на розмаринову кислоту. Для листя *S. verticillata* ідентифікацію С запропоновано проводити методом ТШХ за присутністю лютеолін -7-О-глюкозиду, а кількісне визначення за вмістом суми флавоноїдів спектрофотометричним методом у перерахунку на лютеолін.

Розроблено схему одержання сухого модифікованого екстракту шавлії лікарської з використанням лізину. Для екстракту з листя *S. officinalis*, який модифікований L-лізином, було розроблено проект методів контролю якості за такими показниками: опис, розчинність, ідентифікація (ТШХ: метод А (флавоноїди) та В (амінокислоти)), втрата в масі під час висушування, залишкові кількості органічних розчинників, важкі метали, мікробіологічна чистота, вміст флавоноїдів у перерахунку на лютеолін).

Проект технічних умов та проект МКЯ на розроблену субстанцію передано для подальшого впровадження у виробництво у компаніях ТОВ «КФК «Грін фарм Косметик» (м. Харків, Україна) та Grupharmexport SRL (м. Брюссель, Бельгія).

Результати досліджень упроваджено у навчальний процес та науково-дослідну роботу ряду профільних кафедр ЗВО України.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові роботи, у тому числі 10 статей у наукових фахових виданнях, 8 тез доповідей, 2 патенти на винахід та 2 патенти на корисну модель. Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Зміст та оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому. Дисертаційна робота викладена на 140 сторінках основного тексту, складається зі вступу, розділу що містить відомості про об'єкти, прилади, матеріали, методи і реактиви, 3 розділів експериментальних досліджень,

загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями та 75 рисунками. Список використаних джерел містить 160 найменування, з них 70 кирилицею та 90 латиницею.

Робота Миги М. М. добре ілюстрована, що полегшує сприйняття викладеного матеріалу.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Перший розділ дисертації «Рослини роду Шавлія (*Salvia* L.) – джерела біологічно активних речовин та лікарських препаратів (огляд літератури)» висвітлює данні першоджерел щодо ботанічної характеристики, ареалів розповсюдження, заготівлі, сировинних запасів, сучасного стану вивчення хімічного складу, фармакологічних властивостей та препаратів представників роду *Salvia* L. В цьому розділі автор робить висновок про доцільність створення нових вітчизняних лікарських засобів на основі представників роду *Salvia* L. флори України.

Другий розділ «Відомості про прилади, матеріали, методики і реактиви» містить відомості про прилади, матеріали, методики та реактиви, які використовувались при проведенні досліджень з визначення хімічного складу об'єктів дослідження та встановлення їх протизапальної та антибактеріальної активності.

Третій розділ «Фітохімічний та фармакогностичний аналіз листя представників роду *Salvia* флори України» присвячено фармакогностичному вивченню листя *S. grandiflora*, *S. pratensis* та *S. verticillata*.

Дисертантом на базі морфологічних та хімічних характеристик 17 видів роду Шавлію флори України проведено хемотаксономічні дослідження та встановлено чотири основні групи видів, що створює передумови для цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин серед представників цього роду. Враховуючи поширеність видів на території України та перспективи введення їх у культуру, для подальших досліджень було обрано сировину *S. grandiflora*, *S. pratensis* та *S. verticillata*.

Визначено основні мікро- та макроскопічні ознаки листя кожного з досліджуваних видів, встановлений елементний склад. Методом ВЕРХ встановлений якісний склад та кількісний вміст 15 амінокислот, 17 речовин фенольної природи та 8 сапонінів. Додатково вміст фенольних сполук був досліджений спектрофотометричним методом. Методом ГХ-МС вивчено склад 243 летких сполук в листі, стеблах та квітах досліджуваних видів.

У **четвертому розділі** «Фітохімічне та фармакологічне дослідження екстрактів із листя перспективних видів Шавлій флори України» представлено

дослідження якісного складу та кількісного вмісту біологічно активних речовин екстрактів з листя досліджуваних видів та вивчення їх фармакологічної активності.

Експериментальним шляхом виявлений оптимальний розчинник для одержання модифікованих екстрактів – 50% етанол. Розроблено спосіб одержання сухих модифікованих екстрактів з листя досліджуваних видів, який захищений патентами України на корисну модель 92310, 138320 та на винаходи 110990, 121367.

В одержаних модифікованих екстрактах методом ВЕРХ було виявлено 17 основних речовин фенольної природи та 15 амінокислот.

Дослідження протизапальної активності сухих модифікованих екстрактів листя представників роду *Salvia* флори України, на моделі гострого запального набряку, викликаного субплантарним введенням карагеніну вказує, що найперспективнішою субстанцією є екстракт, модифікований з лізином. Після модифікації екстракт проявляє виражену протизапальну активність на рівні 93% та проявляє більш виражену антимікробну активність.

У п'ятому розділі «Визначення параметрів стандартизації листя *S. grandiflora*, *S. verticillata* та сухого модифікованого екстракту з листя *S. officinalis*» наведено результати стандартизації і розробки методик контролю якості листя *S. grandiflora*, *S. verticillata* та сухого модифікованого екстракту.

Зауваження і пропозиції.

Результати роботи вірогідні, висновки зроблені на їх основі не викликають заперечень. Проте виникають питання та є ряд зауважень:

1. При оформленні рис. 3.2 – 3.4 доцільно подати посилання на літературне джерело.

2. В назві розділів 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 вказано «Результати дослідження морфолого-анатомічної будови...», а розділах наведено анатомічну будову листя відповідного виду.

3. В розділі 3.3.4 «Визначення спільних та діагностичних ознак досліджуваних видів шавлії» представлено опис ознак представників роду *Salvia*. Таку інформацію доцільно б було узагальнити і представити у вигляді таблиці з представленням макро- і мікроскопічних ознак.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на наступні питання:

1. Ви пропонуєте «Листя шавлії лікарської екстракт сухий модифікований» як субстанцію з протизапальною активністю. Розроблено проєкт МКЯ, запропоновано методи ідентифікації – ТШХ, метод А

(флавоноїди) та метод В (амінокислоти). Чому кількісне визначення запропоновано тільки за вмістом флавоноїдів в перерахунку на лютеолін, а не також за вмістом амінокислот?

2. Які групи біологічно активних речовин екстрактів шавлії великоквіткової і шавлії кільчастої та модифікованого екстракту шавлії лікарської забезпечують протизапальну активність? Чому як модель було вибрано карагеніновий набряк?

3. В роботі представлено визначення макро- та мікроелементного складу листя досліджуваних видів шавлії. Доцільним було представити в таблиці окремо вміст макро- та мікроелементів.

У мене виникли наступні питання:

1. Чи проводили Ви визначення вмісту неорганічного складу ґрунту на якому зростали рослини, адже визначення коефіцієнта біологічного накопичення дає можливість говорити про специфічне поглинання біохімічних елементів з ґрунту окремою рослиною?

2. В роботі зустрічається речення «Високий вміст мікроелементів у листі усіх досліджуваних видів роду *Salvia* флори України вказує на позитивний вплив на сумарний фармакологічний ефект субстанцій на їх основ». Виникає питання, чи було встановлено перехід макро- та мікроелементів з сировини в субстанцію та визначено вплив екстрагента на кількісний вміст елементів в субстанції?

Дослідження Миги М.М. виконані на сучасному науковому рівні, що свідчить про високий рівень знань, теоретичної та практичної підготовки дисертанта. Розділи дисертації включають теоретичний і практичний аспект дослідження, кожен розділ та підрозділ присвячується певній задачі, поставленій дослідженням. Новизна, достовірність наукових теоретичних і практичних результатів не викликає сумнівів. Наведені дискусійні моменти та зауваження не впливають на загальну високу оцінку роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці. Теоретичні та практичні результати дисертації можуть бути використані при розробці нормативної документації на нову лікарську рослину сировину та при створенні нових лікарських засобів з протизапальною активністю. Також отримані результати доцільно використовувати у навчальному процесі та науковій роботі вищих профільних навчальних закладів України.

Висновок. Зазначені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки рецензованої роботи, тому слід зробити висновок, що за всіма

зазначеними параметрами дисертаційна робота **Миги Михайла Мирославовича** на тему “Фармакогностичне вивчення деяких видів роду Шавлія (*Salvia* L.) флори України для створення нових лікарських засобів” є завершеною науковою працею, за актуальністю обраної теми, науковою новизною, практичною значимістю, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, повнотою публікацій повною мірою відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою КМУ № 167 від 6 березня 2019 року(зі змінами, затвердженими постановою КМУ «979 від 21 жовтня 2020 р.), а її автор, **Мига Михайло Мирославович**, заслуговує на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

Завідувач кафедри фармації

Івано-Франківського національного
медичного університету

доктор фармацевтичних наук, професор



Грицик А.Р.

ЗАСВІДЧУЮ

Підпис _____

Прізвище Грицик А.Р.