

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 спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.022 у Національному фармацевтичному університеті для розгляду та проведення офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація»

Актуальність теми.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) належать до найбільш вживаних препаратів у світі. НПЗЗ використовують для симптоматичного лікування больового синдрому та запальних процесів різної етіології. Водночас для цих препаратів характерні досить часті побічні ефекти. Так серед пацієнтів ортопедичного відділення частота розвитку побічних реакцій становить 26%. Прийом диклофенаку призводить до розвитку побічних реакцій у 75% таких пацієнтів. У США 15 місце серед причин смертності займають побічні ефекти НПЗЗ. Розробка безпечних протизапальних засобів з низьким рівнем розвитку побічних ефектів є актуальним завданням.

Перспективним напрямом є розробка протизапальних засобів з лікарської рослинної сировини (ЛРС) зокрема з представників роду Шавлія, які здавна використовуються для зняття запального процесу різної локалізації. Фітохімічні та хемотаксономічні дослідження представників роду *Salvia L.* флори України вказують на доцільність подальшого вивчення перспективних видів з метою створення на їх основі нових протизапальних засобів.

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 фармакогностичне дослідження сировини нефармакопейних видів, фітохімічне дослідження та стандартизацію сухих екстрактів, одержаних з листя досліджуваних видів.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено фармакогностичне вивчення листя *S. grandiflora*, *S. pratensis* та *S. verticillata* в порівнянні з фармакопейним видом – листям *S. officinalis*. З листя досліджуваних видів одержано модифіковані екстракти, для яких проведено фітохімічне та фармакологічне дослідження.

Для листя нефармакопейних видів визначені специфічні ознаки морфолого-анатомічної будови, досліджено вміст макро- та мікроелементів, амінокислотний склад.

Методом ВЕРХ було встановлено вміст 17 речовин фенольної природи у листі представників роду *Salvia*. З них 6 речовин флавоноїдної природи, 3 гідроксикоричні кислоти та 8 сальвіанолових кислот. Встановлено, що загальний вміст флавоноїдів у листі *S. verticillata* в 1,5 рази більший, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis*. Це вказує на доцільність використання листя *S. verticillata* як джерела БАР флавоноїдної природи. Загальний вміст гідроксикоричних кислот в листі *S. grandiflora* майже в 4 рази більший, ніж у фармакопейному виді *S. officinalis*. Це вказує на доцільність використання листя *S. grandiflora* як джерела гідроксикоричних кислот, зокрема розмаринової кислоти.

У листі досліджуваних видів ідентифіковано та визначено кількісний вміст 8 сапонінів. Домінуючими є урсолова, олеанолова та еускапова кислоти.

Методом ГХ-МС визначено вміст 243 летких сполук, серед яких ідентифіковано – 149. Домінуючими леткими сполуками є: циклофенхен, камфен, 1,8-цинеол, α - та β -туйони, камфора, борнеол, каріофілен, гумулен, вірідіфлорол, сабінен, піранон, β -пінен, фітол, колавенол, β -копаєн, лоліолід, псевдолімонен та спатуленол.

При пошуку екстрагенту для одержання фітосубстанцій було встановлено, що оптимальним екстрагентом є 50% етанол.

Уперше розроблено схему одержання сухих екстрактів з листя шавлії досліджуваних видів, які були модифіковані L-лізином, яка захищена патентами України на корисну модель 92310, 138320 та на винаходи 110990, 121367.

В модифікованих екстрактах листя досліджуваних видів методом ВЕРХ уперше було виявлено 17 речовин фенольної природи та 15 амінокислот. Домінуючими сполуками у всіх екстрактах були рутин, апігенін, лютеолін-7-О-глюкозид та розмаринова кислота.

Екстракт листя шавлії лікарської модифікований амінокислотою L-лізином проявляє виражену протизапальну активність (антиексудативний ефект – 93% в дозі 50мг/кг), що вказує на перспективність використання цієї субстанції для створення нових перспективних лікарських засобів з протизапальною дією.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено проекти МКЯ для листя перспективних видів: *S. grandiflora* та *S. verticillata* та сухого екстракту з листя *S. officinalis*, який модифікований L-лізином.

Результати фармакогностичного дослідження вказують на можливість розширення вітчизняної номенклатури ЛРС за рахунок сировини листя *S. grandiflora* та *S. verticillata*.

Розроблено схеми одержання сухих модифікованих екстрактів з листя *S. officinalis*, *S. grandiflora* та *S. verticillata*.

Опис принципової схеми одержання сухого модифікованого екстракту з листя *S. officinalis* та проекти МКЯ на розроблену субстанцію передано для подальшої фармацевтичної розробки та впровадження у виробництво у компаніях ТОВ «КФК «Грін фарм Косметик» (Харків, Україна) та Vrupharmexport SRL (Брюссель, Бельгія).

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки

Запорізького державного медичного університету; кафедри фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри фармацевтичної та біологічної хімії, фармакогнозії Київського медичного університету; кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського; кафедри фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці, з них 10 статей у наукових фахових виданнях України та світу, у тому числі 5 за кордоном, з них 3 у виданнях, що реферуються у міжнародній наукометричній базі Scopus, 4 патенти України і 8 тез доповідей.

Дисертаційна робота апробована на 8 конференціях.

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота складається зі 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 140 сторінок.

Автор підтверджує результати експериментальних досліджень значним ілюстративним матеріалом – 75 рисунками та 25 таблицями. Список використаних джерел включає 160 найменувань, з яких 70 кирилицею та 90 латиницею.

У першому розділі дисертант наводить аналіз першоджерел щодо ботанічної характеристики, ареалів розповсюдження, заготівлі, сировинних запасів, сучасного стану вивчення хімічного складу, фармакологічних властивостей та препаратів на основі БАР представників роду *Salvia* L.

Автор робить висновок про перспективність подальшого дослідження

нефармакопейних видів роду *Salvia* L. флори України для встановлення можливості створення нових лікарських засобів на їх основі.

У другому розділі 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 фармакогностичному аналізу листя представників роду *Salvia* L. флори України.

У результаті цих досліджень було визначено перспективні види представників роду *Salvia* L. флори України та проведено їх фармакогностичне дослідження. Досліджено якісний склад та кількісний вміст основних груп БАР, зокрема: 15 амінокислот, 17 речовин фенольної природи, 8 сапонінів та 243 летких сполук.

У четвертому розділі приводяться дослідження якісного складу, кількісного вмісту біологічно активних речовин та фармакологічної активності екстрактів одержаних з листя досліджуваних видів та модифікованих за заявленою технологією.

Визначено оптимальний екстрагент для одержання витягів з листя досліджуваних видів. Розроблено способи одержання модифікованих сухих екстрактів.

Найбільш ефективною субстанцією виявився екстракт, модифікований лізином, який проявляв виражену протизапальну активність.

П'ятий розділ присвячено стандартизації і розробці методик контролю якості на листя перспективних видів роду *Salvia* L. флори України та сухого модифікованого екстракту листя *S. officinalis*. Кількісний аналіз листя досліджуваних видів запропоновано проводити за вмістом фенольних сполук, а саме: гідроксикоричних кислот, у перерахунку на розмаринову кислоту, не менше – 2 % у листі *S. grandiflora* L. та флавоноїдів, у перерахунку на лютеолін, не менше – 2 % у листі *S. verticillata* L. Проект МКЯ для сухого модифікованого екстракту відтворюваний в лабораторних умовах фармацевтичних підприємств України та за кордоном.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно вивчені, проаналізовані та узагальнені дані літератури з питань, що стосуються теми дисертації, виконана експериментальна частина дисертаційної роботи, проведена графічна та статистична обробка одержаних результатів, написані всі розділи дисертаційної роботи та сформульовані висновки. Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені спільно з науковим керівником.

У роботі відсутні прояви академічної недоброчесності.

Зауваження і пропозиції.

В цілому, оцінюючи позитивно дисертаційну роботу, відзначаючи її безперечну актуальність, наукову та практичну значимість, хочу зазначити деякі зауваження і пропозиції:

1). По тексту дисертації слід використовувати назву ЛРС, як цього вимагає ДФУ 1.4, С. 360-362.

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

3). При хемотаксономічних дослідженнях 17 видів роду *Salvia* варто було б зазначити, у яких видах переважають α - і β - туйони, тим паче, що у табл. 3.6 це зазначено.

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

У порядку проведення наукової дискусії вважаю за доцільне, щоб дисертант відповів на такі запитання:

1). Чому вміст похідних гідроксикоричних кислот у ЛРС досліджуваних видів проводили у перерахунку на розмаринову кислоту, а у сухих екстрактах – на хлорогенову?

2). Чому стандартизацію шавлії лікарської листя екстракту сухого проводити за вмістом флавоноїдів, а не ефірних олій?

Висновок

На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Миги Михайла Мирославовича «Фармакогностичне вивчення деяких видів роду Шавлія (*Salvia* L.) флори України 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 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою КМУ від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами), а її автор Мига Михайло Мирославович заслуговує на присудження йому наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

Офіційний опонент:

професор кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки

Запорізького державного медичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор



Підпис: В.М. ОДИНЦОВА
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
28.05.2021 р. Підпис

Т.М. Дудукалов