

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, доктор фармацевтичних наук, професора Логойди Лілії Святославівни на дисертаційну роботу Грицика Романа Андрійовича на тему “ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТІВ ПОЛИНУ”,
представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.030 в Національному фармацевтичному університеті на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації

Проблема фармакологічної корекції виразкової хвороби та виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки залишається не до кінця вирішеною в наш час. При лікуванні даних захворювань традиційно використовують велику кількість лікарських препаратів, серед яких антацидні, антисекреторні, обволікаючі, адсорбуючі, гастропротекторні, антихелікобактерні засоби та препарати, що впливають на нервову систему тощо.

Незважаючи на високу ефективність, лікарські засоби для лікування виразкової хвороби шлунка мають цілу низку побічних реакцій, що знижує як їх переносимість, так і результати лікування виразкової хвороби. Застосування лікарських рослин при лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки має, в основному, емпіричний характер. Саме тому увагу привертають лікарські засоби рослинного походження.

Перспективними для дослідження є види полину. Трава полину проявляє різноманітні фармакологічні властивості, які обумовлені наявністю в лікарській рослинній сировині різних класів біологічно активних сполук, зокрема полісахаридів, фенольних сполук, терпеноїдів.

Галенові препарати *полину звичайного* проявляють заспокійливу дію на нервову систему, пригнічують судому, виявляють легку снодійну та потогінну дію, збуджують апетит і регулюють функціональну діяльність травного каналу. Галенові препарати *полину гіркового* рефлексорно стимулюють функцію залоз шлунково-кишкового тракту, посилюють жовчовиділення і значно покращують травлення. Терпеноїдні сполуки, що містяться у рослині, виявляють виражений протизапальний ефект, стимулюють функції ретикулоендотеліальної системи і фагоцитарну активність. Ефірна олія полину гіркового виявляє кардіостимулюючу дію, збуджує центральну нервову систему. Крім того, полин має протизапальні, антисептичні, жовчогінні, противиразкові, антиоксидантні та глистогінні властивості. Тому дисертаційна робота Грицика Р. А. є безперечно актуальною.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної наукової роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0114U000956).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено фармакологічне і фітохімічне дослідження екстрактів полину, проведена якісна і кількісна оцінка екстрактів. Встановлено залежність фармакологічної дії екстрактів від їх хімічного складу. В експерименті доведено ефективність застосування сухого екстракту трави полину звичайного (екстрагент – 70 % етанол) як гастропротекторного та заспокійливого засобу; а сухого екстракту трави полину гіркого (екстрагент – 70 % етанол) як жовчогінного, гепатопротекторного та протизапального засобу.

Експериментально вивчено гостру та хронічну токсичність екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого. За результатами вивчення гострої токсичності встановлено відсутність токсичної дії екстрактів у дозі 6000 мг/кг, що характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю. При тривалому введенні екстракту трави полину звичайного та гіркого не спостерігали змін показників життєвоважливих систем, що свідчить про відсутність токсичного впливу на гомеостаз організму.

Встановлено, що екстракт полину звичайного у дозі 50 мг/кг проявляв кращу противиразкову активність (67,45 %) у порівнянні з екстрактом полину гіркого (42,35 %), але вона була дещо нижчою як в препараті порівняння «Альтан» (75,29 %).

Екстракти трави полину гіркого та звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють виразну гепатопротекторну активність. Застосування екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного при експериментальному гепатиті супроводжувалося помітним зниженням активності АлАТ на 58,8 % і 49,3 %, а активність показників ферменту аргінази змінювалась в напрямку нормалізації і відповідно дорівнювала $0,306 \pm 0,006$ та $0,310 \pm 0,008$ мкмоль/0,1мл; зниженням рівня показників ТБК-реактантів в сироватці крові на 35,0 % та 31,2 % відповідно, а в гомогенаті печінки – на 47,9 % та 40,3 % відповідно у порівнянні з контрольною групою тварин.

Проведено порівняльне вивчення протизапальної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного на трьох моделях запалення – при карагеніновому, формаліновому та зимозановому набряку. Екстракти полину гіркого та полину звичайному проявляють протизапальну активність внаслідок дії різних чинників.

При дослідженні нейротропної дії екстрактів встановлено, що найбільш виражену орієнтовно-дослідницьку активність проявляв екстракт полину звичайного, який в дозі 25 мг/кг активував локомоцію мишей на фоні підвищеного психоемоційного збудження. Показник загальної рухової активності збільшувався в основному за рахунок великої кількості горизонтальних переміщень.

Дослідження протитривожної та антидепресивної дії екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого в тестах «Припіднятий хрестоподібний лабіринт», «Кубик», «Підвішування за хвіст», «Тест Порсолта», «Чорно-біла камера» свідчать, що найкращі результати виявляв екстракт полину звичайного в дозі 25 мг/кг маси тіла.

При дослідженні жовчовидільної функції печінки встановлено, що внутрішньошлункове введення екстракту трави полину гіркого у дозі 50 мг/кг маси викликало виражену стимуляцію холерезу у щурів (виділення жовчі зросло на 64,6 %, що у 1,64 рази вище у порівнянні з контрольною групою тварин та перевершувало препарат порівняння «Фламін» на 19,2 %).

Протипухлинну дію екстрактів п. звичайного та п. гіркого на клітини асцитної карциноми Ерліха у мишей вивчали за методикою Шрека Р. А., запропонованою для первинного відбору речовин з протипухлинною дією. Отримані дані свідчать, що найбільш виражена протипухлинна дія екстрактів полинів проявлялася в дозі 100 мг/кг маси тіла тварин. Екстракт трави п. гіркого в дозі 100 мг/кг викликав 22,00 % загибелі ракових клітин пухлини Ерліха, а екстракт п. звичайного в дозі 100 мг/кг – 23,50 %.

При дослідженні антимікробної активності встановлено, що екстракти трави полинів виявляють антимікробну активність відносно паличкоподібної та кокоподібної мікрофлори та дріжджоподібних грибів. Протимікробна активність екстрактів трави полинів прямим чином залежить від концентрації етанолу як екстрагенту. Екстракти трави полинів, виготовлені на 70 % і 90 % етанолі, пригнічували ріст як грамполозитивних (стафілококів, стрептококів, *Enterococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes*), так і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Новизну досліджень підтверджено та захищено патентами України на корисну модель «Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з гепатопротекторною та протизапальною активністю з рослинної сировини» (№ 144565) та «Лікувально-профілактичний засіб з противиразковою активністю з рослинної сировини» (№ 146305).

Практичне значення отриманих результатів

Показана можливість використання в медичній практиці екстрактів полинів. Екстракт полину звичайного є перспективним джерелом для одержання субстанції з противиразковою дією, екстракт полину гіркого – з гепатопротекторною дією. Обґрунтовано використання екстрактів полину гіркого та звичайного як потенційних гепатопротекторних та противиразкових засобів відповідно для профілактики та при лікуванні захворювань гепатобіліарної системи та шлунково-кишкового тракту.

За матеріалами дисертаційної роботи видано монографію «Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полин в медицині», яку разом з іншими результатами досліджень впроваджено в навчальний процес закладів вищої освіти та практичну роботу ТОВ «Фітолік».

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Аналіз матеріалів дисертації показує, що дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі і логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки до дисертації викладені чітко, стисло і повністю відображають результати проведеної роботи, а їх достовірність не

викликає сумніву. Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Грицика Р. А., є новим та перспективним для впровадження у практичну фармацію.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації

За матеріалами дисертації опубліковано 30 наукових праць, у тому числі 7 статей (із них 5 – у фахових наукових виданнях України та 2 в іноземних виданнях, у тому числі 1 у виданні Scopus), 2 патенти України на корисну модель, 2 монографії і 19 тез доповідей.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків

Робота містить: анотацію, вступ, огляд літератури, об'єкти, методи та методики дослідження, 3 розділи власних досліджень, висновки, список використаних джерел та додатки. Дисертаційна робота викладена на 233 сторінках друкованого тексту, включає 36 таблиць та 10 рисунків. Список використаних джерел містить 299 найменувань, з них 154 кирилицею та 145 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 дисертаційної роботи дисертант обґрунтовує вибір теми дослідження, формулює мету роботи, завдання досліджень, вказує на наукову новизну і практичне значення досліджень, а також подає інформацію про особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації, її структуру та обсяг.

У першому розділі (огляд літератури) дисертантом проведено аналіз даних джерел літератури щодо етіології та патогенезу токсичних уражень печінки та її зовнішньосекреторної функції, сучасних поглядів в етіології та патогенезі виразкової хвороби шлунка, аналізу сучасного фармацевтичного ринку жовчогінних, гепато- та гастропротекторних засобів рослинного походження та хімічного складу, фармакологічної активності і застосування в медицині рослин роду Полін. Дисертант теоретично обґрунтовує доцільність і перспективи створення на основі БАР полину гіркого та полину звичайного ефективних лікарських засобів з противиразковою, гепатопротекторною, жовчогінною, протизапальною, протитривожною та антимікробною активностями.

У другому розділі наведено об'єкти та методики досліджень; подано відомості про прилади, методи і реактиви.

Об'єктами для дослідження обрано траву полину гіркого, полину звичайного, полину Боже дерево (полину лікарського), водно-спиртові екстракти.

Для дослідження гострої та хронічної токсичності, гепатопротекторної, гастропротекторної, жовчогінної, протизапальної, протипухлинної, заспокійливої та антидепресивної активності використовували сухі екстракти трави полину гіркого та полину звичайного. Для дослідження антимікробної активності використовували рідкі екстракти трави полину гіркого, полину звичайного та полину Боже дерево (полину лікарського).

Третій розділ присвячено опрацюванню технології виготовлення екстрактів з трави полину гіркого та полину звичайного, стандартизації екстрактів та розробки лікарської форми з екстрактом трави полину звичайного у формі гранул, описано їх технологічні характеристики та вміст суми поліфенолів.

Четвертий розділ присвячений вивченню гострої та хронічної токсичності екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого. Встановлено, що екстракти трави полину гіркого та полину звичайного у дозі 6000 мг/кг не токсичні (V клас токсичності, $LD_{50} > 5000$ мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю. При тривалому введенні досліджуваних екстрактів змін показників життєво важливих систем не спостерігалось, що свідчить про відсутність токсичного впливу на організм тварин при тривалому застосуванні.

У п'ятому розділі описано результати дослідження противиразкової активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного; протизапальної активності екстрактів на моделях формалінового, зимозанового та карагенінового набряку; антиоксидативної і мембраностабілізуючої активності екстрактів полину; протипухлинної активності екстрактів трави полинів на ракові клітини (на штам Ерліха) методом *in vitro*; жовчогінної активності екстрактів та антимікробної і протигрибкової активності екстрактів полину гіркого, полину звичайного та полину Боже дерево (полину лікарського).

На підставі проведених досліджень було отримано Патент на корисну модель № 144565. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з гепатопротекторною та протизапальною активністю з рослинної сировини та Патент на корисну модель № 146305. Лікувально-профілактичний засіб з противиразковою активністю з рослинної сировини.

Аналізуючи дисертаційну роботу, необхідно відзначити, що експериментальна частина виконана на високому науковому рівні, має теоретичне обґрунтування та супроводжується обговоренням отриманих результатів. Висновки роботи обґрунтовані та відповідають завданням дослідження. На основі визначених завдань дисертаційної роботи, з використанням обраних методів дослідження та оцінки їх результатів, дисертанту вдалося досягти поставленої мети. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури та змісту, відповідає вимогам МОН України. Тексти дисертації викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю.

Зауваження і пропозиції

Загальна оцінка роботи є беззаперечно позитивною. При розгляді дисертаційної роботи виникли деякі зауваження та рекомендації:

1. На мою думку, у розділі 1 автор не повністю акцентував увагу на проблемних моментах, із яких випливає актуальність даної роботи.
2. Вважаю, що висновки після розділів необхідно було більш конкретизувати у відповідності з виконаними дослідженнями та одержаними результатами.
3. Зустрічається незначна кількість граматичних та стилістичних помилок, невдалих висловів.

Проте, вказані недоліки та зауваження не мають принципового характеру і не впливають на наукову, практичну значимість роботи і на загальну позитивну оцінку дисертації. У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на такі запитання:

1. З якою метою визначали активність ферменту аргінази? Про що свідчить зміна його активності?
2. При вивченні гепатопротекторної активності Ви використали як препарат порівняння Силібор, на фармацевтичному ринку є багато гепатопротекторів. Чому власне Силібор? Чому використовували торгову назву препарату, а не МНН?
3. В 3 розділі роботи Вами було представлено розробку лікарської форми з екстрактом трави полину звичайного у формі гранул. Чому саме Ви обрали лікарську форму гранули?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Зазначені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки рецензованої роботи, тому слід зробити висновок, що за всіма зазначеними параметрами дисертаційна робота **Грицика Романа Андрійовича** на тему “Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину” 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 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою КМУ від 6 березня 2019 р. № 167 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979 та від 9 червня 2021 р. № 608), а її автор, **Грицик Роман Андрійович**, заслуговує на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фармацевтичної хімії
Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського,
доктор фармацевтичних наук, професор



Л. С. ЛОГОЙДА

Особистий підпис

завіряю

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

