

ВІДГУК

офіційного опонента, доцента кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора фармацевтичних наук Шанайди Марії Іванівни на дисертаційну роботу

Гордей Карини Романівни «Фармакогностичне вивчення маруни дівочої та розробка лікарських рослинних засобів на її основі», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.026 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 765 від 02.07.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність обраної теми досліджень та її зв'язок з науковими програмами, планами та темами

На сьогоднішній день у всьому світі посилюються тенденції до розширення використання лікарських засобів на основі рослинної сировини, які мають ряд переваг перед синтетичними, основним з яких є мінімальна побічна дія на організм пацієнта при можливій значній терапевтичній активності. Варто відзначити, що терапевтичний ефект лікарського препарату на основі рослинної сировини залежить не тільки від її якості, але й від технології отримання і виділення активних компонентів.

Надземні органи маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.), яку досить широко культивують у країнах Європи та Північної Америки, знайшли застосування в народній медицині як антимигренозні, протизапальні, жарознижувальні засоби. За кордоном маруну дівочу широко використовують у складі дієтичних добавок для лікування і профілактики мігрені. Не дивлячись на те, що трава маруни дівочої (*Tanacetum parthenii* herba) входить до Європейської фармакопеї (ЄФ) та Державної фармакопеї України (ДФУ), комплексні дослідження цього виду в Україні не проводились.

Нормативно-аналітична документація, яка використовується в Україні, є перекладом монографії ЄФ, де не враховано діагностичні ознаки та особливості хімічного складу вітчизняної сировини, тому гостро стоїть питання розробки національної частини проекту монографії «Маруни дівочої трава N» до ДФУ. З метою розширення сировинної бази перспективними для дослідження є також сорти маруни дівочої, які широко культивують в Україні – зокрема, White Gem і Phlora Pleno. Вони є невибагливими до природно-кліматичних умов України та мають значну надземну масу. Таким чином, актуальним є фармакогностичне вивчення вітчизняних зразків трави маруни дівочої та її сортів, стандартизація сировини та розробка лікарських рослинних препаратів на їх основі.

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану Проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України як фрагмент комплексних наукових робіт Національного фармацевтичного університету за темою: «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних

засобів на їх основі» (№ державної реєстрації 0114U000946). Дисертанткою особисто проведено фармакогностичне вивчення трави маруни дівочої, її сортів Phlora Pleno та White Gem, розроблено нові фітосубстанції на основі офіційної сировини маруни дівочої.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено комплексне фармакогностичне вивчення серій трави маруни дівочої, заготовлених на території України (у 7 областях України), а також двох поширених в культурі сортів - Phlora Pleno та White Gem. Досліджено якісний склад та кількісний вміст ефірної олії, сесквітерпенових лактонів, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, жирних і органічних кислот. У ліпофільних фракціях виявлено α і β -каротин, хлорофіл. У траві маруни дівочої ідентифіковано 97 сполук різної хімічної природи.

Дисертанткою уперше:

- ідентифіковано 35 карбонових кислот у досліджуваних зразках;
- отримано ефірну олію з вітчизняних серій трави маруни дівочої та її сортів;
- методом ГХ-МС у траві маруни дівочої виявлено 23 компоненти ефірної олії;
- хроматографічними методами визначено фенольний профіль вітчизняних зразків трави маруни дівочої та її сортів. Всього ідентифіковано 14 сполук, з них 5 в траві маруни дівочої. Для сортів Phlora Pleno і White Gem усі фенольні речовини визначено вперше;
- розроблено методику ідентифікації флавоноїду сантину методом ТШХ;
- у зразках трави маруни дівочої та її сортів методом ТШХ ідентифіковано сесквітерпеновий лактон партенолід; методом ВЕРХ визначено вміст партеноліду, який варіював від 0,16 % до 0,39 % у зразках трави маруни дівочої та її сортів;
- розроблено два густі екстракти – «Танапарт» і «Тапацетіл», для яких визначено антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну та анальгетичну активність;
- методами ТШХ та ВЕРХ визначено вміст партеноліду в екстракті «Танапарт»;
- визначено вміст 14 мінеральних сполук та антирадикальну активність у вітчизняних серіях трави маруни дівочої та її сортах;
- досліджено динаміку накопичення партеноліду та фенольних сполук;
- встановлено особливості морфолого-анатомічної будови трави маруни дівочої.

Практична цінність роботи

Експериментальним шляхом підтверджено значну перспективність використання трави маруни дівочої, а також її сортів White Gem і Phlora Pleno як додаткової сировини. Виявлено додаткові діагностичні мікроскопічні ознаки, які запропоновано внести до розділу «Ідентифікація Б» національної

частини монографії ДФУ «Маруни дівочої трава». Запропоновано в національну частину монографії «Маруни дівочої трава» внести додатково визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот методом СФ (вміст: не менше 2%), що підтверджено відповідним актом впровадження. За результатами досліджень динаміки накопичення суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот у зразках трави маруни дівочої розроблено інформаційний лист «Терміни заготівлі трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.)» (№ 252-2019 від 36.03.2019 р.).

Розроблено технології густих екстрактів із трави маруни дівочої – "Танапарт" на основі ліпофільного та "Тапацетіл" на основі водно-спиртового (технологію останнього підтверджено пат. 140385 України на корисну модель «Засіб з протизапальною дією»). Розроблено проекти МКЯ на отриманні лікарських рослинних засоби, які апробовані на ТОВ «КФК "ГРІН ФАРМ КОСМЕТИК"».

Фрагменти дисертаційного дослідження стосовно хімічного складу та анатомічної будови трави маруни дівочої та її сортів White Gem і Phlora Pleno впроваджено в навчальний процес 4 профільних кафедр закладів вищої освіти України: кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету; кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії ПВНЗ «Київський медичний університет»; кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків і їх достовірність

Сформульовані дисертанткою наукові положення, висновки та рекомендації є повністю обґрунтованими та мають практичне значення. Вони забезпечені використанням сучасних фізико-хімічних, фармакогностичних, фармакологічних, технологічних методів дослідження вибраних об'єктів.

Дисертаційну роботу викладено на 190 сторінках машинописного тексту. Вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку джерел літератури і двох додатків. Роботу проілюстровано 44 рисунком та 29 таблицями. Список використаної літератури складає 160 найменувань, з них кирилицею – 29, латиницею – 131.

У вступі дисертанткою визначено актуальність обраної теми, сформульовані мета та завдання досліджень, висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У розділі 1 висвітлено сучасний стан фармакогностичного вивчення маруни дівочої у світовій та вітчизняній науковій літературі. Охарактеризовано систематичне положення, розповсюдження, ботанічну характеристику маруни дівочої. Показано актуальність дослідження трави маруни дівочої – зокрема, популярних в Україні сортів, з погляду хімічного складу, стандартизації вітчизняних серій трави маруни дівочої згідно з ДФУ, а також розробки

національної частини монографії ДФУ та створення вітчизняних лікарських рослинних засобів певної спрямованості фармакологічної дії.

У розділі 2 на основі критичного аналізу наукових першоджерел визначено об'єкти та методологію проведення фармакогностичних досліджень. Об'єктами досліджень були зразки трави маруни дівочої та її сортів Phlora Pleno і White Gem, заготовлені у 2017-2020 рр., а також густий хлороформний екстракт та густий водно-спиртовий екстракт, отримані з трави маруни дівочої. Зразки сировини було заготовлено на території 7 областей України. У цьому розділі також наведено методики, реактиви та прилади, які були використані при проведенні експериментальних досліджень 3, 4 та 5 розділів.

У розділі 3 наведено результати порівняльного аналізу хімічного складу вітчизняних серій трави маруни дівочої та її сортів White Gem та Phlora Pleno. Визначено вихід ліпофільних фракцій. Встановлено вміст 35 карбонових кислот. Проведено порівняльний аналіз якісного складу та кількісного вмісту компонентів ефірної олії трави маруни дівочої та її сортів, а також встановлено їхній фенольний профіль та антирадикальну активність. Розроблено ТШХ-методику ідентифікації ліпофільного флавоноїду сантину. Спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот. Проаналізовано елементний склад досліджуваних об'єктів; вміст важких металів перебував у межах норми.

Розділ 4 містить результати порівняльного аналізу морфолого-анатомічної будови трави маруни дівочої та її сортів; визначено їх загальні та відмінні ознаки. Виявлено додаткові діагностичні мікроскопічні ознаки, які запропоновано внести до національної частини монографії ДФУ «Маруни дівочої трава». Визначено показники якості вітчизняних серій трави маруни дівочої, заготовлених у різних регіонах України, та її сортів Phlora Pleno та White Gem, відповідно до норм кількісного вмісту партенолідів. Визначено валідаційні характеристики методики кількісного визначення партенолідів за такими критеріями: лінійність, правильність та прецизійність. Запропоновано додатково внести до національної частини монографії ДФУ «Маруни дівочої трава» ТШХ-ідентифікацію флавоноїду сантину та визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот методом спектрофотометрії. Досліджено динаміку накопичення партенолідів та суми флавоноїдів і суми гідроксикоричних кислот у траві маруни дівочої, визначено оптимальну фазу для накопичення цих БАР і період заготівлі сировини.

У розділі 5 представлено результати визначення технологічних параметрів сировини маруни дівочої. Для отримання густого екстракту «Танапарт» як екстрагент було обрано хлороформ, для густого екстракту «Тапацетіл» – 70% етанол. Технологія виготовлення «Тапацетілу» захищена патентом України на корисну модель. В екстракті «Танапарт» хроматографічними методами ідентифіковано та визначено кількісний вміст партенолідів. Досліджено якісний склад та кількісний вміст сполук фенольної природи в екстракті «Тапацетіл» і, зокрема, тих, що виявляли антирадикальну активність. Розроблено проекти МКЯ на екстракти «Танапарт» і «Тапацетіл»,

проведено дослідження їхньої фармакологічної активності, на основі чого підтверджено антибактеріальну, антигрибкову, протизапальну та анальгетичну дію.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах

За матеріалами дисертації опубліковано 26 наукових робіт, у тому числі 7 статей у наукових фахових виданнях, 17 тез доповідей, й патент України на корисну модель та 1 інформаційний лист.

Апробація результатів дисертації

Результати дисертації були оприлюднені на 17 конференціях різних рівнів – як в Україні, так і за кордоном.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому

Характеризуючи дисертаційну роботу **Гордей Карини Романівни** у цілому, слід зазначити, що вона безперечно містить всі необхідні ознаки актуальності, наукової новизни і практичної значущості. У ній використано сучасні методи експериментальних досліджень.

Дисертаційна робота оформлена згідно до вимог «Порядку присудження наукових ступенів». Принципових зауважень щодо змісту дисертації немає, але при рецензуванні виникли деякі зауваження та пропозиції:

1. У розділі 3 визначено вміст і склад карбонових кислот сировини рослин, ідентифіковано хлорофіли та каротиноїди, проте у розділі 5 не наведено інтерпретації їхнього можливого впливу на біологічну активність отриманих фітосубстанцій.

2. У підписах до рисунків із зображеннями ТШХ-хроматограм у розділах 3 і 4 варто було б вказати використані рухомі фази і проявники.

3. У розділах 3,4,5 наведено по 8 висновків. На мою думку, їхню кількість доцільно було б скоротити.

4. У роботі мають місце окремі стилістичні помилки, описки та невдалі вирази. Наприклад, при написанні латинських назв видів рослин слід завжди використовувати курсивний шрифт.

Вважаю, що помічені неточності є незначними та не знижують цінності виконаної дисертаційної роботи.

Під час ознайомлення із дисертацією виникли деякі дискусійні питання, зокрема:

Які особливості заготівлі та зберігання заготовленої сировини? Чи залишається вміст БАР сталим при довготривалому зберіганні сировини?

*Які переваги застосування досліджуваного Вами культивованого виду маруни дівочої у порівнянні з її поширеними сортами *Phlora Pleno* та *White Gem*?*

З усього вищевикладеного можна зробити висновок про те, що дисертаційна робота «**Фармакогностичне вивчення маруни дівочої та розробка лікарських рослинних засобів на її основі**» є закінченою науковою працею, в якій досягнута основна мета та вирішені задачі дослідження, і відповідає 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) стосовно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор **Гордей Карина Романівна** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Доцент кафедри фармакогнозії з
медичною ботанікою Тернопільського
національного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
доктор фармацевтичних наук, доцент



М. І. Шанайда



собистий підпис

завіряю

ступний директор з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

