

## **ВДГУК**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу**

**Грицька Романа Андрійовича**

**на тему “Дослідження фармакологічних властивостей екстрактів полину”,** представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.30 в Національному фармацевтичному університеті на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

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

На сучасному етапі створення нових лікарських препаратів, все більше уваги приділяється лікарським препаратам із лікарської рослинної сировини. Широке застосування лікарських рослин та препаратів на їх основі обумовлене наявністю в них різноманітних за хімічним складом і дією БАР, які мають здатність м'яко включатися в метаболізм і викликати мінімальну кількість побічних ефектів. Серед чисельних лікарських рослин цінним джерелом БАР є види полину. Рід Полин належить до родини Айстрові або Складноцвіті. Він охоплює понад 500 видів у світовій флорі, з яких близько 30 видів зустрічаються на території України. Види полину широко використовують в практиці народної медицини. Арсенал лікарських засобів з видів полину є обмеженим. Інтерес до видів роду Полин пояснюється тим, що ЛРС вміщує різні групи БАР, які проявляють апетитну, жовчогінну, протизапальну дію.

Проведення фармакологічного дослідження полину гіркого та полину звичайного обґрунтоване широким використанням їх в народній медицині багатьох країн світу та значними сировинними запасами на території України.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану проблемної комісії “Фармація” МОЗ та АМН України і є фрагментом комплексної наукової роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0114U000956).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які викладені у дисертаційній роботі.** Достовірність та обґрунтованість викладених наукових положень не викликає сумніву. Для розв'язання поставлених завдань в дисертаційній роботі використовувалися сучасні фармакологічні, токсикологічні, фізіологічні, біохімічні, гістологічні методи дослідження. Статистичний аналіз підтверджує обґрунтованість отриманих результатів.

Актуальність і належний рівень наукової роботи ґрунтується на аналізі 299 джерел вітчизняних та закордонних авторів.

Матеріали дисертації викладено послідовно, сформульовані загальні висновки та практичні рекомендації, які логічно випливають із аналізу отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Дисертантом вперше проведено фармакологічне і фітохімічне дослідження екстрактів полину, які ростуть на території України, проведено аналіз якісного складу та кількісного вмісту БАР отриманих екстрактів. Виявлена залежність фармакологічної дії екстрактів від хімічного складу. Експериментально обґрунтовано ефективність застосування сухого екстракту трави полину гіркового (екстрагент – 70 % етанол) як жовчогінного, гепатопротекторного та протизапального засобу; а сухого екстракту трави полину звичайного (екстрагент – 70 % етанол) як гастропротекторного та заспокійливого засобу.

Експериментально вивчено гостру та хронічну токсичність екстрактів трави полину звичайного та полину гіркового. Вперше встановлено, що екстракт полину звичайного у дозі 50 мг/кг проявляв кращу противиразкову активність (67,45 %) у порівнянні з екстрактом полину гіркового (42,35 %). Встановлено виразну гепатопротекторну активність екстрактів трави полину гіркового та звичайного при гострому токсичному ураженні печінки.

Вперше проведено порівняльне вивчення протизапальної активності екстрактів полину гіркового та полину звичайного, внаслідок дії різних чинників, на трьох моделях запалення – при карагеніновому, формаліновому та зимозановому набряку.

Вперше досліджено нейротропну дію екстрактів трави полину звичайного та полину гіркового. Протитривожну та антидепресивну дію екстрактів вивчалися на 4 різних експериментальних моделях, в яких було встановлено, що найкращі результати виявляє екстракт трави полину звичайного в дозі 25 мг/кг маси тіла.

При дослідженні жовчовидільної функції печінки вперше встановлено, що внутрішньошлункове введення екстракту трави полину гіркового у дозі 50 мг/кг маси викликало виражену стимуляцію холерезу у тварин.

Вперше вивчено протипухлинну дію екстрактів п. звичайного та п. гіркового на клітини асцитної карциноми Ерліха у мишей за методикою Шрека Р.А. (R. A. Schreck, 1961), запропонованою для первинного відбору речовин з протипухлинною дією, та було встановлено, що протипухлинна дія екстрактів трави полинів на ракові клітини зумовлює необхідність проведення подальших додаткових експериментальних досліджень.

Виявлено антимікробну активність екстрактів трави полинів відносно паличкоподібної, кокоподібної мікрофлори та дріжджоподібних грибів.

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).

### **Теоретичне і практичне значення одержаних результатів.**

Автором проведено дослідження гострої та хронічної токсичності, гепатопротекторної, гастропротекторної, жовчогінної, протизапальної, протипухлинної, заспокійливої та антидепресивної активностей сухих екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного. Вивчено антимікробну активність рідких екстрактів трави полину гіркого, полину звичайного та полину Боже дерево (полину лікарського). Ці дослідження поглиблюють та розширюють наші уявлення про біологічну активність рослин роду Полін.

У досліджуваних екстрактах визначено кількісний вміст суми флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, суми поліфенолів.

За матеріалами дисертаційної роботи видано монографію «Природа лікує... Перспективи використання видів роду Полін в медицині», яку разом з іншими результатами досліджень впроваджено в навчальний процес 9 профільних кафедр закладів вищої освіти України та практичну роботу ТОВ «Фітолік», що має як теоретичне так і практичне значення.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** Основні результати дисертаційного дослідження опубліковані в 30 наукових працях, у тому числі 7 статтях (із них 5 – у фахових наукових виданнях України та 2 в іноземних виданнях, у тому числі 1 у виданні Scopus), 2 патентах України на корисну модель, 2 монографіях і 19 тезах доповідей.

### **Зміст та оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому.**

Дисертаційну роботу викладено на 233 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту – 163 сторінок), вона побудована за загальноприйнятим планом і складається з анотації, вступу, огляду літератури, експериментальної частини, яка містить розділ з описом об'єктів і методів дослідження та три розділи з результатами експериментальних досліджень, аналізу та узагальненню результатів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертацію ілюстровано 10 рисунками та 36 таблицями. Список використаних джерел містить 299 найменування, з яких 154 кирилицею та 145 латиною.

**Перший розділ дисертації «Сучасний стан використання фітозасобів при лікуванні токсичного гепатиту та виразкової хвороби шлунку (огляд літератури)»** присвячений аналітичному огляду літератури. В цьому розділі дисертант висвітлює основні дані першоджерел щодо етіології та патогенезу токсичних уражень печінки та її зовнішньосекреторної функції, сучасні погляди на 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.

Стисло, критично висвітливши роботи попередників, автор вказує на питання, які залишилися невирішеними, і отже, визначає своє місце в розв'язанні певних завдань. Розділ закінчується коротким резюме стосовно доцільності створення нових вітчизняних лікарських засобів на основі видів

роду Полин флори України, враховуючи ефективність та безпечність рослин, а також можливість культивування.

Загальний обсяг огляду літератури не перевищує 20% обсягу основної частини дисертації.

Огляд літератури за темою засвідчує ґрунтовне ознайомлення дисертанта зі спеціальними джерелами, вміння їх систематизувати, критично розглядати, виділяти суттєве, оцінювати зроблене раніше іншими дослідниками, визначати головне у сучасному стані вивчення теми.

**Другий розділ «Матеріали та методи дослідження»** містить відомості про об'єкти дослідження, прилади, матеріали, реактиви, методи визначення біохімічних та гематологічних показників, гістологічні та токсикофармакологічні дослідження, методики які використовувались при проведенні досліджень гострої та хронічної токсичності, протизапальної, противиразкової, протипухлинної, жовчогінної, гепатопротекторної (антиоксидантної) та антимікробної активностей, нейротропних, протитривожних та антидепресивних властивостей.

Подальші розділи присвячені вичерпному і повному викладу результатів власних досліджень автора з висвітленням того нового, що внесено у розроблення проблеми. Дисертант дає оцінку повноти розв'язання поставлених завдань, достовірності отриманих даних, їх порівняння з аналогічними результатами вітчизняних і зарубіжних праць, обґрунтування потреби у додаткових дослідженнях. Виклад матеріалу підпорядкований одній провідній ідеї, чітко визначеній автором. Дисертація має внутрішню єдність і свідчить про власний внесок автора в науку.

Так, **третій розділ «Одержання і вивчення характеристик екстрактів полину»** 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.

**В четвертому розділі «Дослідження токсичності екстрактів полину»** приводяться результати дослідження гострої та хронічної токсичності екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого. Автором було встановлено, що внутрішньошлункове введення екстрактів трави полину гіркого та полину звичайного у дозі 6000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, змін зі сторони інтегральних, гематологічних, біохімічних показників та морфологічної структури внутрішніх органів піддослідних тварин не виникає, що вказує на відсутність токсичної дії екстрактів в даній дозі, та характеризує їх як практично нетоксичні (V клас токсичності,  $LD_{50} > 5000$  мг/кг) відповідно до класифікації речовин за токсичністю.

При вивченні хронічної токсичності екстрактів полину звичайного та полину гіркого встановлено, що протягом 6 місячного щоденного введення досліджуваних екстрактів загибелі тварин не спостерігалось. При тривалому введенні досліджуваних екстрактів змін показників життєво важливих систем не спостерігалось, що свідчить про відсутність токсичного впливу на організм тварин при тривалому застосуванні.

Важливими є данні, отримані автором у п'ятому розділі «Дослідження специфічної фармакологічної активності екстрактів полину» де наведено результати визначення противиразкової активності екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів, які свідчать, що названі екстракти мають противиразкову активність, яка підтверджена за показниками біохімічного аналізу крові, морфологічного та гістологічного вивчення слизової оболонки шлунка.

Дисертантом описано результати вивчення протизапальної активності екстрактів полину при різних шляхах розвитку запалення (моделі формалінового, карагенінового та зимозанового набряку), що підтверджує виражену протизапальну активність.

Представлено результати вивчення антиоксидаційних властивостей і мембраностабілізуючої активності екстрактів полину та підтверджено, що екстракти трави полину гіркого та звичайного при гострому токсичному ураженні печінки проявляють виразну гепатопротекторну активність, пригнічуючи перекисні деструктивні процеси та зменшуючи розвиток синдрому цитолізу і практично не поступаються гепатопротекторній дії препарату порівняння «Силібор».

Описано дослідження протипухлинної активності екстрактів трави полинів на ракові клітини (на штаб Ерліха) методом *in vitro*, який полягає в дії досліджуваних речовин на асцитні пухлинні клітини.

Представлено результати жовчогінної активності екстрактів полину гіркого та полину звичайного. Встановлено, що екстракт полину гіркого в дозі 25, 50 та 100 мг/кг виявляв властивості, що характерні для істинних холеретиків, тому що сприяв підсиленню утворення жовчі за рахунок синтезу жовчних кислот, а також підвищував холато-холестериновий коефіцієнт та перевищував дію препарату порівняння «Фламін».

Автором досліджено нейротропну дію екстрактів трави полину звичайного та полину гіркого в тестах «Припіднятий хрестоподібний лабіринт», «Кубик», «Підвішування за хвіст», «Тест Порсолта», «Чорно-біла камера». Встановлено найкращі результати при дії екстракту полину звичайного в дозі 25 мг/кг маси тіла.

Також дисертант приводить результати протимікробної активності екстрактів трави видів роду *Artemisia* відносно паличкоподібної і кокоподібної мікрофлори (стафілококів, ентерококів, пропіонібактерій) та дріжджоподібних грибів. Встановлено, що екстракти полину звичайного (виготовлені на 70 % і 90 % етанолі) і полину Боже дерево (на 90 % етанолі) проявляють синергізм протимікробної дії з еритроміцином відносно *Staphylococcus aureus* з ефлюксним механізмом MLS-резистентності.

В розділі **аналіз та узагальнення отриманих результатів** автором здійснена оцінка новизни і доказовості результатів проведеного дослідження. Нові результати дослідження, запропоновані автором, добре аргументовані і критично оцінені порівняно з уже відомими.

Основні положення дисертаційної роботи відображені у **висновках**, які логічно витікають із поставлених автором завдань при виконанні роботи. У висновках викладені найважливіші наукові і практичні результати, отримані в дисертації, з формулюванням розв'язаної наукової проблеми та їх значення для науки і практики. Також подані рекомендації щодо практичного використання здобутих результатів.

Все це дозволяє визнати представлені в роботі результати цілком достовірними, а зроблені висновки такими, що ґрунтуються на власних дослідженнях.

Всі розділи дисертації оформлені відповідно до чинних вимог ДАК МОН України, представлені чітко і переконливо.

Цифровий матеріал зведено у 36 таблицях та 10 рисунках, що значно полегшує його сприймання.

Варто відзначити точність, ясність і стислість наукової мови дисертації. Матеріал викладений грамотно, ґрунтовно і принципові зауваження відсутні.

Але все ж таки слід відмітити наступні зауваження і пропозиції.

1. Робота написана грамотно, але іноді зустрічаються технічні та стилістичні помилки, невдалі або не точні вислови.

2. Вважаю, що главу 3. Одержання і вивчення характеристик екстрактів полину, на мій погляд, було б доцільніше та логічно, розділити на 2 частини: 1 частина – отримання екстрактів для фармакологічних досліджень, та залишити її на місці. А 2 частину – дослідження властивостей екстрактів та отримання гранул – перенести після розділів присвячених фармакологічним дослідженням

3. Розділ 4.6 Гістологічне дослідження внутрішніх органів при дослідженні гострої токсичності екстрактів з видів полину, логічно було б розмістити після розділу 4.1. Оцінка гострої токсичності.

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

1. За рахунок яких біологічно активних сполук реалізується такий широкий спектр фармакологічної активності отриманих екстрактів?

2. Яким чином Ви розраховували ED<sub>50</sub>, 5ED<sub>50</sub> та 10 ED<sub>50</sub> при визначенні хронічної токсичності?

3. Яку діагностичну роль відіграє фермент аргіназа, який ви досліджували в своїй роботі?

Таким чином вважаю, що дослідження Грицика Р.А. 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 рослинну сировину та при створенні нових лікарських засобів з противиразковою, жовчогінною, гепатопротекторною, протизапальною та антимікробною активністю. Також отримані результати доцільно використовувати у навчальному процесі та науковій роботі вищих профільних навчальних закладів України.

**Висновок.** 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 присудження ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Завідувач кафедри фармакогнозії,  
фармакології та ботаніки Запорізького державного  
медичного університету,  
доктор біологічних наук, професор



Блесноручний **Тржецинський С.Д.**  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
Нач. відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету  
\* \* \* 20 \* \* \* р. Підпис

*С.Д. Тржецинський*