

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Москаленка Андрія Миколайовича «Фармакогностичне дослідження безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*) та створення на його основі нових лікарських засобів», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.027 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 теми. Лікарські рослини представляють великий практичний інтерес, як невичерпне джерело для створення нових оригінальних лікувально-профілактичних препаратів, а дослідження їх хімічного складу дозволяє прогнозувати біологічну активність і спектр використання нової лікарської рослинної сировини.

Сьогодні в Україні офіційною медициною використовується близько 300 видів лікарських рослин, та понад дві тисячі видів лікарських рослин, які рекомендовані традиційною медициною. Це види природної флори та культивовані, які вирощують у спеціалізованих господарствах, ботанічних садах, на присадибних ділянках як лікарські рослини. Багато серед них декоративних. Переважна більшість цих рослин виявляє лікувальні властивості і має важливе значення для профілактики і лікування багатьох захворювань.

Тому пошук нових видів лікарської рослинної сировини, її фітохімічне дослідження, наукове обґрунтування фармакологічної дії є своєчасним та актуальним завданням сучасної фармації та медицини.

Інтерес представляє вивчення перспективного виду роду Цмин (*Helichrysum*) – безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*), що є одним з видів даного роду та культивується в Україні. Він широко використовується у флористиці для створення квіткових композицій і букетів, для озеленення територій і створення елементів ландшафтного дизайну.

Фітохімічних досліджень безсмертника приквіткового дуже мало, вивченню даного виду науковці не приділяли достатньої уваги.

Отже, безсмертник приквітковий – маловивчений вид роду Цмин, тому мета, поставлена дисертантом – проведення комплексного фармакогностичного дослідження безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*) трави та квіток, одержання субстанцій на їх основі та вивчення фармакологічної активності одержаних субстанцій – є цілком обґрунтованою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково – дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946). Дисертант – співвиконавець названої теми.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертантом вперше проведено системне фармакогностичне вивчення безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*) трави та квіток та встановлено наявність основних груп біологічно активних речовин: флавоноїдів, гідроксикоричних, фенолкарбонових та органічних кислот, вуглеводів, амінокислот, летких сполук, жирних кислот, а також макро- і мікроелементів.

Дисертантом ідентифіковано та встановлено кількісний вміст 3 флавоноїдів, 8 фенолкарбонових та 6 органічних кислот, 16 амінокислот, 11 жирних кислот, 12 вуглеводів, 5 макро та 10 мікроелементів. Також вивчено компонентний склад сполук, що переганялися з водяною парою: у безсмертника приквіткового траві ідентифіковано 26, у квітках – 39 летких компонентів.

На основі визначених морфолого-анатомічних діагностичних ознак вегетативних і генеративних органів (стебла, квітки, листка, кореня) безсмертника приквіткового встановлено основні діагностичні показники, які включено до проекту МКЯ на сировину безсмертника приквіткового.

На підставі проведених досліджень автором запропоновано технологію одержання та методи стандартизації рідкого екстракту безсмертника приквіткового квіток.

Досліджено антимікробну та протигрибкову дію безсмертника приквіткового екстрактів квіток та трави. Вивчено антиоксидантні властивості безсмертника приквіткового трави рідкого екстракту.

Наукову новизну досліджень Москаленка Андрія Миколайовича підтверджено патентом України на корисну модель за № 145563 від 28.12.2020 «Лікарський засіб антимікробної та протигрибкової дії на рослинній основі».

Теоретичне значення результатів дослідження. Результати досліджень представляють теоретичний інтерес, який полягає у комплексному фармакогностичному вивченні з використанням сучасних методів аналізу безсмертника приквіткового квіток і трави, біологічно активні речовини якого, за даними дисертаційних досліджень Москаленка Андрія Миколайовича, проявляють антимікробну і протигрибкову активність. Фенольні сполуки разом з іншими біологічно активними речовинами рідкого екстракту безсмертника приквіткового трави обумовлюють антиоксидантні властивості.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертантом запропоновано технологію одержання рідкого екстракту безсмертника приквіткового квіток та проєкт МКЯ на одержану субстанцію «Безсмертника приквіткового квіток рідкий екстракт». Також розроблено проєкти МКЯ на сировину досліджуваного виду – «Безсмертника приквіткового трава» та «Безсмертника приквіткового квітки».

Результати наукових досліджень впроваджено в наукову роботу та навчальний процес кафедр фармакогнозії та ботаніки Національного фармацевтичного університету, фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дослідження, що представлено у дисертаційній роботі Москаленка А. М., виконано на сучасному науковому рівні. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки до дисертації відображають результати проведеної роботи, їх достовірність не викликає сумніву. Матеріал, викладений у дисертаційній роботі, є новим та перспективним для впровадження у практичну фармацію та медицину.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах. Основні результати і нові наукові положення дисертації опубліковано в наукових журналах та матеріалах конференцій. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових робіт, 10 статей у наукових фахових виданнях, з них 2 статті у періодичному науковому виданні держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку (Норвегія та Польща), 6 тез доповідей. Одержано 1 патент України на корисну модель.

Структура, зміст і оформлення дисертації. Дисертаційна робота викладена на 211 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Обсяг основного тексту роботи складає 144 сторінки. Робота ілюстрована 38 рисунками та 64 таблицями. Список використаних джерел літератури містить 109 найменувань, з яких 79 кирилицею та 30 латиною.

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** обґрунтовано актуальність теми досліджень, сформульовано мету і завдання, визначено об'єкти та предмет досліджень, наведено основні наукові результати, їх новизна та практична значимість, відомості про впровадження та апробацію результатів роботи, а також її структуру.

Огляд літератури (**перший розділ**) присвячений аналізу джерел літератури щодо ботанічної характеристики, таксономії, історії дослідження, хімічного складу, фармакологічної активності та застосування рослин роду Цмин у традиційній та доказовій медицині, а також представлено відомості про досліджуваний, культивований в Україні, вид даного роду – безсмертник приквітковий (*Helichrysum bracteatum*), про його розповсюдження, хімічний склад, біологічну дію, застосування.

Автор наводить теоретичне обґрунтування доцільності і перспективність створення нових вітчизняних лікарських засобів на основі фітосубстанцій з трави, квіток і коренів досліджуваного виду.

У **другому розділі** наведено дані щодо об'єктів дослідження, використаних систем, реактивів, методів дослідження та умов здійснення експерименту, за допомогою яких вирішувались завдання, поставлені в даній роботі та представлені відомості про обладнання та матеріали для проведення досліджень.

Третій розділ присвячений вивченню якісного складу та визначенню кількісного вмісту основних груп біологічно активних речовин у сировині безсмертника приквіткового. Автором показано, що сировина безсмертника приквіткового містить сполуки фенольного характеру (флавоноїди, фенолкарбонові кислоти), органічні кислоти, вуглеводи, леткі сполуки, амінокислоти, жирні кислоти, а також макро- та мікроелементи.

Методом вискоелективної рідинної хроматографії дисертантом встановлено у квітках наявність та визначено кількісний вміст флавоноїдів: кверцетину та лютеоліну; у траві – кверцетин-3-О-β-D-глюкозиду, кверцетину і лютеоліну. У досліджуваному сировині визначено 8 фенолкарбонових кислот: галову, гідроксифенілоцтову, кофейну, кумарову, ферулову, синапову, коричну та хінну.

Методом ВЕРХ у траві і квітках безсмертника приквіткового ідентифіковано 6 органічних кислот. Встановлено, що у значних кількостях у квітках міститься ізолимонна (22979,68 мкг/г), бурштинова (7847,18 мкг/г) та

лимонна (2643,01 мкг/г) кислоти; у траві – ізолимонна (67613,38 мкг/г), яблучна (24917,49 мкг/г) і бурштинова (11515,72 мкг/г).

Дисертантом вперше виявлено в квітках безсмертника приквіткового 12 зв'язаних та 13 вільних вуглеводів; у траві – 10 зв'язаних та 12 вільних вуглеводів. 3 летких сполук вперше ідентифіковано в безсмертника приквіткового траві 26 компонентів, у квітках – 39.

Проведено амінокислотний аналіз досліджуваної сировини безсмертника приквіткового, встановлено у квітках і траві по 16 амінокислот – по 7 незамінних (треонін, валін, метіонін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, лізин), по 6 замінних (аспарагінова кислота, аланін, гліцин, глутамінова кислота, пролін, серин) та по 3 частково замінних (аргінін, гістидин, тирозин).

Методом газової хроматографії автором досліджено жирнокислотний склад ліпофільних фракцій безсмертника приквіткового трави та квіток та визначено їх кількісний вміст; ідентифіковано 11 жирних кислот у ліпофільній фракції трави та 8 у ліпофільній фракції квіток.

При визначенні вмісту макро- і мікроелементів автор показав, що усі частини рослини: квітки, трава та корені мають близький якісний мінеральний склад, але відрізняються за кількісним показником. Мінеральний склад трави, квіток та коренів безсмертника приквіткового досліджено вперше.

Четвертий розділ містить відомості про морфолого-анатомічний аналіз та особливості будови сировини безсмертника приквіткового. Макро- і мікродіагностичні ознаки використано для розробки проєктів МКЯ на нову лікарську рослинну сировину «Безсмертника приквіткового трава» і «Безсмертника приквіткового квітки». Розділ якісно ілюстрований рисунками макро- і мікроскопічного аналізу досліджуваної ЛРС.

П'ятий розділ присвячений розробці технології одержання субстанції з сировини безсмертника приквіткового і вивченню її фармакологічної активності. Проведено визначення показників якості на одержаний рідкий екстракт. За результатами проведених досліджень розроблено проєкт МКЯ «Безсмертника приквіткового квіток рідкий екстракт».

Автором вперше досліджено антимікробні властивості та протигрибкову дію екстрактів трави та квіток безсмертника приквіткового. Антимікробна дія досліджувалась як на стандартних культурах, так і на клінічних штаммах мікроорганізмів.

Вперше також досліджено антиоксидантну активність екстракту безсмертника приквіткового хемілюмінесцентним методом. Отримано нові наукові дані, що мають практичне значення.

Висновки дисертації Москаленка А. М. відповідають поставленим завданням та змісту роботи.

Поряд з позитивними характеристиками роботи необхідно відмітити деякі зауваження та пропозиції.

1. Вважаю, що у розділі 2, підрозділ 2.6 «Дослідження технологічних параметрів сировини безсмертника приквіткового» не було необхідності наводити у повному тексті методики виконання усіх технологічних параметрів, а дати лише посилання на ДФУ.
2. Аналогічно у розділі 3 не потрібно повторювати методики визначення БАР, які наведено у розділі 2 (с. 73, 77, 81, 84, 92, 104).
3. У деяких результатах Ви отримуєте значущі цифри у тисячних значеннях у різних концентраціях. Вважаю, що було б доцільніше для кращої візуалізації даних представляти їх у степенях.
4. Бібліографія містить літературу глибиною пошуку більше 10 років (68,8 %).
5. У роботі мають місце орфографічні помилки, невдалі вислови та русизми.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант дав відповідь на наступні запитання:

1. Обґрунтуйте вибір флавоноїда, який використовували під час розробки кількісного визначення суми фенольних сполук у сировині.

2. З огляду на якісний склад і кількісний вміст БАР у ЛРС безсмертника приквіткового, які фармакологічні ефекти можна ще очікувати, окрім антиоксидантного?
3. Чому застосовувався людський гемоглобін при дослідженні антиоксидантної активності?

Проте наведені зауваження не зменшують загальної позитивної оцінки і значення дисертаційної роботи, яка є закінченим дослідженням з достатньою науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів.

Рекомендації щодо використання дисертаційного дослідження.

Теоретичні та практичні результати дисертаційної роботи можуть бути використані при створенні нових лікарських засобів рослинного походження з активністю.

Також отримані результати доцільно використовувати для стандартизації досліджуваних видів рослинної сировини, у навчальному процесі і науковій роботі вищих профільних навчальних закладів України.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Вважаю, що дисертаційна робота Москаленка Андрія Миколайовича «Фармакогностичне дослідження безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*) та створення на його основі нових лікарських засобів» є завершеною науковою працею, в якій науково обґрунтовано теоретичні і експериментальні результати, які загалом вирішують поставлені завдання в галузі розробки і створення нових лікарських засобів рослинного походження.

Таким чином, дисертаційна робота Москаленка Андрія Миколайовича «Фармакогностичне дослідження безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*) та створення на його основі нових лікарських засобів» відповідає вимогам пункту 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. № 68) до дисертацій на здобуття ступеня доктора

філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент,
завідувач кафедри фармакогнозії
з медичною ботанікою
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України,
доктор фармацевтичних наук, професор



С. М. Марчишин



завіряю
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

