

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук,  
завідувача кафедри хімії ПВНЗ «Київський медичний університет»  
Гудзенка Андрія Вікторовича,  
на дисертаційну роботу Чайки Наталі Борисівни  
на тему «Фітохімічне вивчення листя мучниці звичайної та створення на їх  
основі нових лікарських засобів»  
представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду  
ДФ 64.605.039 в Національному фармацевтичному університеті  
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я»  
за спеціальністю 226 «Фармація»

### **Актуальність теми дисертаційної роботи.**

Листя мучниці звичайної є безумовно одним з найбільш широко використовуваних фармакопейних видів лікарської рослинної сировини з діуретичною та уроантисептичною дією. Вивченням цієї сировини, її екстрактів та арбутину, як основної діючої речовини рослини, займалися українські, польські, італійські, іспанські та сербські вчені. При цьому привертає увагу те, що більшість публікацій присвячено дослідженню гідрокінонпохідних цієї рослини.

У мучниці звичайної листі виявлено прості феноли: арбутин, метиларбутин; гідроксикоричні кислоти: кофейна, ферулова та протокатехінова кислоти; флавоноїди: кверцетин, мірицетин та їх глікозиди, катехін, антоціани: дельфінідін та ціанідин; дубильні речовини, іридоїди: асперулозид, монотропеїн; алантоїн; сапоніни:  $\alpha$ -амірин,  $\alpha$ -аміринацетат, олеанова, урсолова, бетулінова кислоти, уваол та лупеол та стероїди:  $\beta$ -сітостерол, стігмастерол.

При цьому фармацевтичною промисловістю, в основному, використовують гідрокінонпохідні цієї рослини, у той час, як вона багата і на інші фенольні сполуки, які мають протизапальну, гіпоглікемічну та гіполіпідемічну дію, тому дослідження по отриманню нових субстанцій з цієї сировини з різною фармакологічною дією безумовно є актуальними.

Дисертаційна робота є актуальною та присвячена фітохімічному вивченню мучниці звичайної листя та нових сухих екстрактів з цієї сировини для створення нових стандартизованих лікарських засобів з діуретичною, протизапальною, гіпоглікемічною, гіполіпідемічною та панкреопротекторною дією.

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

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України як фрагмент комплексної наукової роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946).

**Наукова новизна отриманих результатів.**

Дисертантом проведено фітохімічний аналіз БАР у листі мучниці звичайної та виявлено 8 речовин фенольної природи, серед яких домінували арбутин, гіперозид та катехін, 8 тритерпенових сапонінів, серед яких домінували урсолова кислота, уваол та лупеол, 42 речовини леткої фракції, з яких тільки 26 вдалося ідентифікувати.

Досліджено динаміку екстракції БАР різними розчинниками з листя мучниці звичайної та встановлено, що оптимальною кратність водної та водно-спиртової (50 % розчин етанолу) екстракції листя мучниці звичайної, є два рази.

Уперше розроблено дві схеми одержання екстрактів зі підвищеним вмістом арбутину та 10 модифікованих екстрактів, з використанням різних амінокислот. Новизна розроблених схем одержання модифікованих екстрактів підтверджена та захищена 5 патентами на винахід 123476, 123477, 123380, 124042, 124043 та 5 патентами на корисну модель 141184, 140872, 140486, 142210 та 142930.

Уперше проведено фітохімічне дослідження отриманих екстрактів та досліджено їх антимікробну, протизапальну, діуретичну, гіпоглікемічну, гіполіпідемічну та панкреопротекторну активності.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Дисертанткою вперше розроблено фітосубстанції зі значним вмістом арбутину та екстракти, модифіковані амінокислотами, з діуретичною, антимікробною, протизапальною, гіпоглікемічною, гіполіпідемічною та панкреопротекторною діями.

Запропоновано проекти МКЯ на найбільш перспективні екстракти згідно з рекомендаціями та вимогами ДФУ.

Розроблені схеми одержання сухих екстрактів з мучниці звичайної листя апробовано на обладнанні ТОВ «КФК «Грін фарм Косметик». Проекти технологічних схем та проекти МКЯ на розроблені субстанції передано для подальшого впровадження у виробництво у компаніях ТОВ «КФК «Грін фарм Косметик» (м. Харків, Україна) та Vnupharmexport SRL (м. Брюссель, Бельгія).

Результати досліджень упроваджено у навчальний процес та науково-дослідну роботу ряду профільних кафедр ЗВО України (7 актів).

### **Особистий внесок здобувача.**

Здобувачем самостійно проведено інформаційно-патентний пошук і аналіз літературних джерел щодо розповсюдження, хімічного складу та використання мучниці звичайної у офіційній та народній медицині. Виявлено основні групи БАР та встановлено їх кількісний вміст у сировині та екстрактах. Розроблено схеми одержання екстрактів. Спільно з фахівцями проведені деякі фармакологічні дослідження. Проведено стандартизацію найбільш перспективних екстрактів та розробленні відповідні проекти МКЯ.

Самостійно оброблено та проаналізовано результати експериментальних досліджень і систематизовано їх у вигляді таблиць,

рисунків та проєктів МКЯ. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведено дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність.**

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі є достатньо обґрунтованими і достовірними. Це забезпечується використанням автором сучасних методів фармакогностичних, технологічних та фармакологічних досліджень об'єктів, підтвердженням достовірності та коректності отриманих результатів, їх практичним значенням.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах.**

Основний зміст дисертаційної роботи викладено у 25 наукових працях: 7 статей у наукових фахових виданнях, з яких 3 у виданнях, що індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus (індекс Хірша 2), 10 патентів України і 8 тез доповідей у матеріалах конференцій.

Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня.

**Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційна робота викладена класично на 228 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, п'яти розділів, списку використаних літературних джерел, який включає 166 джерел, з яких 98 латиною та 68 кирилицею, і додатків. Робота ілюстрована 23 таблицями та 34 рисунками.

У вступі обґрунтована актуальність теми, поставлені мета та завдання дослідження, зазначено наукову новизну роботи та практичне

значення отриманих результатів.

**Перший розділ** дисертації висвітлює дані першоджерел щодо ботанічної характеристики та розповсюдження, хімічного складу, фармакологічних властивостей та застосування сировини мучниці в медицині та народному господарстві.

У цьому розділі автор робить обґрунтовані висновки щодо доцільності вивчення хімічного складу сировини мучниці звичайної листя та створює передумови для проведення фітохімічних, технологічних та фармакологічних досліджень для створення нових лікарських засобів.

**Другий розділ** містить відомості про об'єкти дослідження, вибір загальної методології досліджень, прилади, матеріали, реактиви і розчинники, що використовуються у дисертаційній роботі, а також методи аналізу.

**Третій розділ** присвячено результатам фітохімічного дослідження мучниці звичайної листя, з використанням методів ПХ, ТШХ, ГХ/МС та ВЕРХ, у результаті якого визначено якісний склад та кількісний вміст арбутину, 2 фенолкарбонових кислот: галової та елагової, 5 флавоноїдів; 8 сапонінів; 42 речовин легкої фракції, з яких 26 ідентифіковано.

Для вибору оптимального екстрагенту для екстракції БАР з мучниці звичайної листя було отримано п'ять сухих екстрактів з використанням води очищеної, 30, 50, 70 та 96 % етанолу. Результати досліджень кількісного вмісту основних груп БАР показали, що з листя мучниці звичайної водою і 30 % розчином етанолу забезпечується найкраща екстракція гідрокінонпохідних; гідроксикоричні кислоти краще екстрагуються водно-спиртовими розчинами у концентраціях 30-50 %, флавоноїди – у концентраціях 50-70 %. Враховуючи вихід екстрактів, вміст різних груп фенольних сполук та економічний чинник, встановлено, що 50 % спирт етиловий є оптимальним екстрагентом для одержання лікарських засобів на основі фенольних сполук із мучниці звичайної

листя. Також для підтвердження цього було проведено вивчення діуретичної та антимікробної активності одержаних сухих екстрактів мучниці звичайної листя. Встановлено, що оптимальна кратність водної та водно-спиртової екстракції з цієї сировини складає два рази, що використано при розробці технології одержання нових сухих екстрактів з мучниці звичайної листя.

У четвертому розділі автором представлено результати розробки способів одержання сухих екстрактів, їх фітохімічного та фармакологічного дослідження, зокрема діуретичної, протизапальної, гіпоглікемічної, гіполіпідемічної та панкреопротеторної дії.

У п'ятому розділі наведені результати розробки проєктів МКЯ на модифіковані сухі екстракти мучниці звичайної листя та згідно з їх вимогами проведено дослідження 3-х серії кожного з 5 сухих екстрактів, які було модифіковано цистеїном, гліцином, валіном, фенілаланіном і аргініном.

Дисертація завершується **висновками**, які повністю співпадають з поставленими завданнями, списком використаних джерел літератури та додатками.

#### **Зауваження і пропозиції.**

1. Деякі скорочення доцільно було б додати до переліку умовних позначень та розшифрування прибрати з тексту дисертації.
2. На рис. 4.19, у таблиці 4.10 доцільно було б представити зазначені назви на українській мові, замість англійської.
3. Результати дослідження протизапальної активності досліджуваних екстрактів, на мою думку, більш доцільно було б представити у вигляді таблиці.
4. В роботі присутні деякі повтори, невдалі вирази та друкарські помилки.

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. Яка група БАР, на вашу думку, відповідає за гіпоглікемічну активність?
2. Що Вас наштовхнуло на думку додати амінокислоти до первинного екстракту мучниці звичайної листя при модифікації?
3. В якому обсязі були проведені валідаційні дослідження методик кількісного визначення, що наведені в розроблених методах контролю якості.

Дослідження Чайки Наталі Борисівни 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. 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 антимікробною, протизапальною, гіпоглікемічною та гіполіпідемічною дією. Також, отримані результати доцільно використовувати у навчальному процесі та науковій роботі профільних закладів вищої освіти України.

