

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Чайки Наталії 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 та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки.

Важливим джерелом отримання нових лікарських засобів є дикорослі представники вітчизняної флори. Особливу увагу привертає мучниця звичайна, листя якої широко використовується як лікарська рослинна сировина з діуретичною та уроантисептичною дією. Для лікування захворювань сечовивідної системи досить часто застосовують відвар мучниці звичайної листя, який у кінцевій має ряд недоліків: відсутність стандартизації кінцевої лікарської форми, неточність дозування, нетривалий термін зберігання. У зв'язку з цим, актуальною є розробка стандартизованих екстрактів та лікарських форм на основі цієї сировини.

Галенові засоби або суха сировина мучниці звичайної входить до складу лікарських препаратів та функціональних харчових добавок. Вітчизняні лікарські засоби представлені фасованою сировиною та комплексними зборами. При цьому на фармацевтичному ринку України немає жодного стандартизованого вітчизняного галенового або новогаленового лікарського засобу на основі цієї сировини, тому розробка нових фітозасобів на основі мучниці звичайної листя є актуальною задачею.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України та і є фрагментом наукових досліджень науковців Національного фармацевтичного університету комплексної теми «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (номер державної реєстрації 0114U000946).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які викладені у дисертаційній роботі. Достовірність та обґрунтованість викладених наукових положень не викликає сумніву. У роботі використані сучасні методи аналізу, які широко використовуються у фармацевтичному аналізі та при контролі якості лікарських засобів.

Матеріали дисертації викладено послідовно, сформульовані загальні висновки та висновки за розділами дисертації логічно витікають із матеріалів розділів, викладені змістовно та лаконічно. Поставлені завдання

дисертаційної роботи для досягнення мети виконані повною мірою.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертантом проведено фітохімічний скринінг БАР у мучниці звичайної листі та досліджено динаміку їх екстракції. Встановлено, що водою та 30 % розчином етанолу з мучниці звичайної листя краще екстрагуються гідрохінонпохідні; гідроксикоричні кислоти – водно-спиртовими розчинами у концентраціях 30-50 %, флавоноїди – у концентраціях 50-70 %. Визначено оптимальну кратність водної та водно-спиртової екстракції БАР з листя мучниці звичайної, яка становить два рази. •

Розроблено способи одержання екстрактів зі значним вмістом арбутину. Запропоновано дві схеми, які дозволили отримати сухі екстракти із вмістом арбутину на рівні 19,11 % та 31,25 % відповідно.

Уперше розроблено схеми одержання нових модифікованих екстрактів з мучниці звичайної листя з використання 10 амінокислот, які захищені 10 патентами України: 5 патентами на винахід 123476, 123477, 123380, 124042, 124043 та 5 патентами на корисну модель 141184, 140872, 140486, 142210 та 142930.

Уперше в одержаних модифікованих екстрактах з мучниці звичайної листя методом ВЕРХ було ідентифіковано 1 фенологікозид (арбутин), 1 фенолкарбонову кислоту (галову кислоту), 5 флавоноїдів та 4 гідроксикоричні кислоти, встановлено їх кількісний вміст. Серед флавоноїдів домінуючими були гіперозид та катехін, серед гідроксикоричних кислот – кофейна та хлорогенова кислоти. Досліджено антимікробну, протизапальну, діуретичну, гіпоглікемічну, гіполіпідемічну та панкреопротекторну активності одержаних екстрактів.

Теоретичне і практичне значення одержаних результатів. Автором вперше проведено розробку схем одержання сухих екстрактів мучниці звичайної листя зі значним вмістом арбутину та екстрактів, модифікованих амінокислотами, що дозволило отримати перспективні фітосубстанції з діуретичною, антимікробною, протизапальною, гіпоглікемічною, гіполіпідемічною та панкреопротекторною діями.

На найбільш перспективні та ефективні екстракти запропоновані та розроблені проекти МКЯ.

Розроблені схеми одержання сухих модифікованих 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 Grouppharmexport SRL (м. Брюссель, Бельгія).

Результати досліджень упроваджено у навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедри ботаніки Національного фармацевтичного університету; кафедри фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри фармакогнозії,² фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету; кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного

університету; кафедри фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету; кафедри фармацевтичної та біологічної хімії, фармакогнозії Київського медичного університету; кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових робіт, у тому числі 7 статей, з них 6 у фахових виданнях України, 3 статті у виданнях, що індексуються у базі Scopus, 8 тез доповідей, 5 патентів України на корисну модель та 5 патентів України на винахід. Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Зміст та оформлення дисертації, завершеність роботи в цілому. Дисертаційна робота викладена на 228 сторінках, складається зі вступу, огляду літературних джерел за темою роботи, розділу що містить відомості про об'єкти, прилади, матеріали, методи і реактиви, 3 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 23 таблицями та 34 рисунками. Список використаних джерел містить 166 найменувань, з них 68 кирилицею та 98 латиницею.

Робота Чайки Н.Б. добре ілюстрована, що полегшує сприйняття викладеного матеріалу.

Перший розділ дисертації «Мучниця звичайна (*Arctostaphylos uva-ursi* L. Spreng.) – джерело біологічно активних речовин та лікарських засобів (огляд літератури) присвячений аналізу літературних першоджерел щодо ботанічної характеристики, поширення, особливостей заготівлі та сушіння сировини, дослідження хімічного складу, використання та лікарських засобів мучниці звичайної. Автором зроблено обґрунтований висновок про доцільність створення нових вітчизняних лікарських засобів та дієтичних добавок на основі БАР мучниці звичайної листя.

Другий розділ «Відомості про матеріали, прилади, реактиви та методики» містить відомості про прилади, матеріали, методики та реактиви, які використовувались при проведенні досліджень з визначення хімічного складу об'єктів дослідження та встановлення їх антимікробної, протизапальної, діуретичної, гіпоглікемічної, гіполіпідемічної та панкреопротекторної активності *in vivo* та *in vitro*.

У третьому розділі «Фітохімічний скринінг основних груп БАР у мучниці звичайної листі та одержання галенових екстрактів на їх основі» наведені результати дослідження фітохімічного складу мучниці звичайної листя та дослідження динаміки екстракції цих БАР з сировини.

Фітохімічний скринінг основних груп БАР у мучниці звичайної листі показав наявність похідних гідрохінону, фенолкарбонових та гідроксикоричних кислот, кумаринів, флавоноїдів, дубильних речовин та тритерпенових сапонінів. При цьому, методом ТШХ були ідентифіковані такі речовини, як арбутин, галова, елагова, протокатехова, хлорогенова та *n*-кумарова кислоти, кверцетин, рутин, гіперозид, гало- та елаготаніни.

Встановлено кількісний вміст основних груп фенольних сполук у сировині.

У мучниці звичайної листі було виявлено, ідентифіковано та встановлено кількісний вміст 8 речовин фенольної природи, серед яких домінуючими були арбутин, гіперозид та катехін, 8 тритерпенових сапонінів, серед яких домінуючими були уросолова кислота, уваол та лупеол, 42 речовини легкої фракції, з яких тільки 26 вдалося ідентифікувати.

У **четвертому розділі** «Фітохімічне та фармакологічне дослідження нових новогаленових екстрактів мучниці звичайної листя» наведені дослідження щодо отримання, фітохімічного та фармакологічного дослідження екстрактів зі значним вмістом арбутину та модифікованих амінокислотами.

Для отримання модифікованих сухих екстрактів мучниці звичайної листя було використано 10 амінокислот. Новизну розроблених схем одержання найбільш перспективних модифікованих екстрактів підтверджено та захищено 10 патентами України. В одержаних модифікованих екстрактах методом ВЕРХ було ідентифіковано фенологікозид арбутин, фенолкарбонову галову кислоту, 5 флавоноїдів, 4 гідроксикоричні кислоти, а також встановлено їхній кількісний вміст. Одержані результати були використані при розробці проєктів МКЯ на екстракти.

Досліджено антимікробну, протизапальну, діуретичну, гіпоглікемічну, гіполіпідемічну та панкреопротекторну активність одержаних модифікованих екстрактів. Сухі екстракти мучниці звичайної листя, модифіковані цистеїном та аргініном, проявляли найбільш виражену нормалізуючу дію на метаболічні порушення на тлі високофруктозної дієти (гіпоглікемічна та гіполіпідемічна дія), тому вони є перспективними агентами для корекції метаболічного синдрому. Скринінг діуретичної, антимікробної та протизапальної активності сухих модифікованих екстрактів мучниці звичайної листя показав, що найбільш перспективними субстанціями є екстракти з фенілаланіном, валіном та гліцином. Сухі екстракти з листя мучниці звичайної виявили антимікробну активність по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* та *Candida albicans*.

У **п'ятому розділі** «Визначення параметрів стандартизації мучниці звичайної листя екстрактів сухих» наведені результати стандартизації і розробки проєктів МКЯ сухих екстрактів листя мучниці звичайної, які були модифіковані амінокислотами цистеїном, фенілаланіном, валіном, гліцином та аргініном

Вважаю, що завдання, поставлені у дисертаційній роботі Чайки Н.Б., реалізовані повною мірою та на належному рівні.

Загальна оцінка роботи є **позитивною**.

Проте, незважаючи на високий рівень дисертаційної роботи Чайки Н.Б., вважаю за необхідне висловити **ряд зауважень та побажань**:

1. Таблиці 1.1 та 1.2 було б доцільно перенести у додатки.

2. У роботі автор іноді використовує застарілі хімічні назви речовин. Необхідно було б дотримуватись сучасної номенклатури згідно з ДСТУ 2439:2018 «Хімічні елементи та прості речовини. Терміни та визначення

основних понять, назви й символи». Київ: ДП «УкрНДНЦ, 2019.

3. Оскільки дисертаційна робота є досить об'ємною, у другому розділі, який присвячений методам і методикам дослідження, варто було б обмежитись посиланням на відповідні літературні джерела без опису зазначених методик.

4. У тексті дисертації зустрічаються поодинокі орфографічні помилки, невдалі вислови і неточності.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на такі питання:

1. Чим, на Вашу думку, зумовлена уроантисептична активність екстрактів мучниці звичайної листя?
2. Ви у своїх екстрактах та у листі мучниці звичайної визначили вміст сапонінів методом ВЕРХ. Як можна надалі використовувати ці дані, виходячи з отриманих результатів?

Проте наведені зауваження не є суттєвими для загальної позитивної оцінки рецензованої роботи, її наукового значення та практичної цінності. Вважаю, що опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Дисертація оформлена згідно чинних вимог.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці. Теоретичні та практичні результати дисертації можуть бути використані при розробці нових лікарських засобів з гіпоглікемічною, гіполіпідемічною та простатопротекторною активністю.

Висновок. Зазначені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки рецензованої роботи, тому слід зробити висновок, що за всіма зазначеними параметрами дисертаційна робота Чайки Наталі Борисівни на тему «Фітохімічне вивчення листя мучниці звичайної та створення на їх основі нових лікарських засобів» є завершеною науковою працею та за актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, повнотою публікацій повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, **Чайка Наталя Борисівна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

Доцент закладу вищої освіти
кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського МОЗУ,
доктор фармацевтичних наук, доцент



М. ШАНАЙДА
завісало

Марія ШАНАЙДА 5