

РЕЦЕНЗІЯ

професора закладу вищої освіти кафедри хімії природних сполук і нутриціології Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, професора **Журавель Ірини Олександрівни** на дисертаційну роботу **Погодіної Лали Іншаллахівни** «Фармакогностичне дослідження хвилівнику звичайного (*Aristolochia clematitis* L.)», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.043 при Національному фармацевтичному університеті 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 дисертації

Важливим завданням сучасної фармацевтичної науки є пошук нових перспективних джерел лікарської рослинної сировини, комплексне її фармакогностичне дослідження та створення нових субстанцій і лікарських засобів рослинного походження.

Для сучасної медицини та фармації важливе наукове-практичне значення мають рослини роду Хвилівник з родини Хвилівникові. Родина Хвилівникові об'єднує в світі 7 родів та близько 500 видів у тропічних, субтропічних та помірних областях обох півкуль та відрізняється морфолого-анатомічною і видовою різноманітністю. У флорі України представлено 2 роди, а саме *Asaroideae* та *Aristolochioideae*. Вченими з різних країн світу встановлена антимікробна, противірусна та антиоксидантна активність сировини рослин даного роду. Крім того, сировина хвилівнику звичайного є потенційним засобом для лікування онкологічних захворювань, поширеність яких у світі на сьогодні стрімко росте.

Представником родини Хвилівникові є хвилівник звичайний (*Aristolochia clematitis* L.), що поширений по всій Україні. Зростає він в садах, на городах, вздовж шляхів, у лісосмугах, чагарниках, особливо на понижених, зволжених

місцях. Є неофіційною рослиною. У традиційній медицині здавна застосовували як антибактеріальний засіб, при екземах, при порушенні процесів травлення та захворюваннях сечового міхура.

Враховуючи розповсюдженість, можливість заготівлі, великий досвід використання в традиційній медицині, доцільним було здійснити фітохімічне вивчення сировини хвилівнику звичайного.

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).

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи Погодіної Л.І. полягає в обґрунтовані фітохімічного та фармакологічного дослідження хвилівнику звичайного (*Aristolochia clematitis* L.) родини Хвилівникові (*Aristolochioideae*) роду Хвилівник (*Aristolochia* L.). Проведено комплексне фітохімічне дослідження сировини хвилівнику звичайного, вивчено морфолого-анатомічну будову та встановлено основні діагностичні макро- і мікродіагностичні ознаки. Уперше визначено числові показники якості досліджуваної сировини згідно з вимогами ДФУ.

Сучасними методами аналізу автором вивчено якісний склад та визначено кількісний вміст БАР трави та коренів хвилівнику звичайного. Досліджено аристоксієві кислоти, амінокислоти, алкалоїди, фенольні сполуки, зокрема флавоноїди та гідроксикоричні кислоти, полісахариди, органічні та жирні кислоти, хлорофіли, каротиноїди та мінеральний склад сировини.

При визначенні аристолохієвої кислоти І у сировині хвилівнику звичайного методом ТШХ крім умов, які регламентовані ДФУ, були проведені дослідження щодо підбору альтернативних умов визначення цієї сполуки у сировині досліджуваної рослини.

Підібрані умови хроматографування методом ТШХ для алкалоїду магнофлорину у сировині хвилівнику звичайного.

Уперше проведене скринінгове вивчення антимікробної та цитотоксичної дії екстрактів, одержаних із трави та коренів хвилівнику звичайного, заготовлених у фазі бутонізації та цвітіння.

Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 141876 від 27.04.2020 «Лікарський засіб антимікробної дії рослинного походження».

Практичне значення отриманих результатів

Одержані результати науково-практичних досліджень є основою для оптимізації системних технологічних принципів розробки методики отримання густого екстракту із трави хвилівнику звичайного. Визначено умови одержання густого екстракту з трави хвилівника звичайного та встановлена його антимікробна та цитотоксична активність. Розроблено склад і технологію гелю та мазі на основі хвилівнику звичайного трави екстракту густого.

Підхід щодо розробки технології м'яких лікарських форм на основі одержаного екстракту із трави хвилівнику звичайного може бути використаний у практичній фармації для одержання лікарських засобів рослинного походження.

Дисертанткою розроблено проєкти методів контролю якості, а саме «Хвилівнику звичайного трава» і «Хвилівнику звичайного трави екстракт густий».

Результати дослідження впроваджено в науково-дослідну роботу: кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,

кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету, кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії Київського медичного університету, кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Погодіної Л.І. має належне теоретичне обґрунтування, виконана на високому науковому рівні, характеризується логічним викладенням матеріалу. Автором чітко сформульовано мету та завдання дослідження, описані його етапи, використано відповідний комплекс аналітичних методів. Результати, що виносяться здобувачем на захист, отримані на підставі аналізу достатнього обсягу первинної інформації та статистично опрацьовані. Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. На основі них сформульовані висновки, науково-методичні положення, практичні рекомендації, які є науково-обґрунтованими та достовірними.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, у тому числі 7 статей (з них 4 – у наукових виданнях України, у тому числі 3 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, та 3 – у фахових наукових закордонних виданнях, з яких 1 стаття в іноземному виданні, індексованому базою даних Scopus), 7 тез доповідей та 1 патент України на корисну модель.

Опубліковані результати досліджень достатньо відображають зміст дисертаційної роботи.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків

Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, викладених у 2-ох розділах, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел, додатків. Викладена на 157 сторінках машинописного тексту. Обсяг основного тексту дисертації складає 111 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 35 таблицями та 36 рисунками. Список використаних джерел містить 135 найменувань, з них 52 кирилицею та 83 латиницею. Робота супроводжується рисунками та таблицями, що достатньою мірою ілюструє повноту проведених досліджень.

Перший розділ присвячено аналізу вітчизняної та світової літератури. З метою розкриття актуальності обраної теми дисертаційної роботи та суті проведених досліджень дисертанткою було висвітлено аналіз даних літератури щодо ботанічної характеристики рослин роду Хвилівник, їх хімічного складу та фармакологічної активності.

Інформація, що наведена в даному розділі, дає можливість зрозуміти всі позитивні якості рослинної сировини, зокрема широту спектру фармакологічної дії, безпечність, ефективність. Також приділяється увага досягненням про доведену токсичність сировини цих рослин. Автор приходить до висновку, що не дивлячись на можливі протиріччя щодо використання хвилівнику звичайного, подальше фармакогностичне дослідження сировини є доцільним та актуальним, зокрема для розгляду використання у лікарських формах для зовнішнього застосування.

Дисертанткою повною мірою обґрунтована актуальність фітохімічного та фармакологічного вивчення сировини хвилівнику звичайного.

Другий розділ присвячено об'єктам, методам та методикам досліджень.

Слід зазначити, що дисертанткою вдало здійснено вибір об'єктів дослідження – трава та корені хвилівнику звичайного, які були заготовлені у фазі бутонізації та цвітіння.

У даному розділі детально описані характеристики об'єктів дослідження та методи досліджень, відомості про прилади, методи і реактиви. Також наведені аналітичні методики, які присвячені визначенню БАР у сировині хвилівнику звичайного.

Дисертанткою вивчено якісний склад сировини за допомогою хімічних реакцій та хроматографічних (ПХ, ТШХ, ГХ, ВЕРХ) методів аналізу. Вміст БАР визначено гравіметричним, титриметричним, спектрофотометричним та ВЕРХ методами. Анатомічні діагностичні ознаки сировини встановлено за допомогою мікроскопу та фотокамери. Фармакологічну активність вивчено на моделях *in vitro*.

У *третьому розділі* наведені дослідження щодо вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту основних класів біологічно активних сполук в об'єктах дослідження.

Відповідно до завдань дослідження, здобувачем вдало проведено хімічний аналіз сировини та встановлено наявність і визначено кількісний вміст полісахаридів, нітрогенвмісних сполук (амінокислот, аристоксієвих кислот, алкалоїдів), фенольних сполук, органічних та жирних кислот, хлорофілів та каротиноїдів.

Дисертанткою були досліджені речовини, які відповідають за токсичні властивості рослини, а саме аристоксієві кислоти та алкалоїди. Було встановлено, що полісахариди, гідроксикоричні кислоти та сума поліфенолів за вмістом переважали у траві, зібраній у фазі бутонізації, флавоноїди – у траві, зібраній у фазі цвітіння, органічні кислоти – у коренях, заготовлених у фазі цвітіння. Вміст ненасичених жирних кислот, хлорофілів та каротиноїдів був більший у траві, заготовленій у фазі цвітіння.

Четвертий розділ. Цей розділ присвячений саме визначенню числових показників сировини хвилівнику звичайного, одержанню екстрактів та їх скринінговому дослідженню антимікробної та цитотоксичної активності, аспектам розробки методів контролю якості на лікарську рослинну сировину та обраний як найбільш перспективний екстракт, а також фармакологічному дослідженню м'яких лікарських форм на основі хвилівнику звичайного трави екстракту густого. Автором цей розділ був детально описано із застосуванням відповідних ілюстрацій.

Для трави та коренів хвилівнику звичайного визначено втрату в масі при висушуванні, загальну золу та екстрактивні речовини.

За підсумками експериментів щодо вибору перспективної сировини для отримання лікарських засобів було обрано траву хвилівнику звичайного, заготовлену у фазі цвітіння. Цей факт зумовив напрямок подальших експериментів. Дисертанткою були досліджені і запропоновані параметри стандартизації цієї сировини з урахуванням вмісту аристоксієвої кислоти I та алкалоїдів.

У подальшому дисертантка досліджувала фармакологічну активність отриманих екстрактів із трави та коренів хвилівнику звичайного, які були заготовлені у фазі бутонізації та цвітіння. Результати показали, що густий екстракт із трави хвилівнику звичайного, заготовленої у фазі цвітіння, отриманий 70 % етанолом (співвідношення 1 : 10) проявляв виражену антимікробну та цитотоксичну активність, і у порівнянні з іншими досліджуваними екстрактами є більш перспективним АФІ. Для обраного екстракту були розроблені параметри стандартизації.

Додатки містять акти впровадження результатів дослідження в науково-дослідну роботу закладів вищої освіти України, проекти методів контролю якості, патент України на корисну модель, а також обов'язкові додатки, регламентовані вимогами МОН (список публікацій та апробація роботи).

Дисертація Погодіної Л.І. є завершеною працею, в якій представлено наукове обґрунтування використання сировини хвилівнику звичайного. Викладена чітко і логічно, що забезпечує легкість і доступність сприйняття матеріалу, оформлена на сучасному рівні. За актуальністю, науковою новизною, достатнім обсягом представлених теоретико-прикладних положень, практичною значущістю отриманих результатів, кількістю публікацій відповідає сучасним вимогам.

Робота написана з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення дисертації. Актуальність, новизна, і практична значимість даної роботи не викликає сумнівів. Достовірність отриманих результатів підтверджена достатньою кількістю дослідів та їх статистичною обробкою. Рецензована дисертація не виявляє ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, які можуть поставити під сумнів самостійний характер виконання автором представленого наукового дослідження.

При загальній позитивній оцінці дисертаційної роботи варто висловити деякі зауваження та побажання:

1. Бажано в подальшому для отриманих гелю та мазі на основі хвилівнику звичайного трави екстракту густого визначити токсичність.
2. Варто було опис технологічного процесу одержання м'яких лікарських форм проілюструвати технологічною схемою.
3. Доцільно було б вивчити морфолого-анатомічну будову коренів хвилівнику звичайного для розширення інформації стосовно цієї рослини.
4. У роботі зустрічаються друкарські помилки.

Вказані недоліки не є суттєвими та не зменшують науково-практичного значення дисертаційної роботи.

Під час проведення аналізу виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Вами визначено магнофлорин. До якої групи алкалоїдів відноситься магнофлорин та яку активність він проявляє?
2. За даними літератури відомо, що сировина хвилівнику звичайного проявляє нефротоксичність. Якими сполуками зумовлений цей ефект?

Висновок

Дисертаційна робота Погодіної Лали Іншаллахівни «Фармакогностичне дослідження хвилівнику звичайного (*Aristolochia clematitis* L.)», яка представлена до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за сукупністю всіх ознак: актуальність теми, новизна, теоретична і практична значимість, ступінь обґрунтованості наукових положень, об'єм досліджень, їх достовірність і глибина, висновки і рекомендації, повнота викладення у опублікованих працях 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, Погодіна Лала Іншаллахівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

професор закладу вищої освіти кафедри
хімії природних сполук і нутриціології
Національного фармацевтичного
університету, д.фарм.н., професор



Ірина ЖУРАВЕЛЬ

Підпис проф. Журавель І.О. засвідчую:

Провідний фахівець з питань кадрової
роботи Національного фармацевтичного
університету



Віра ДВЕРНИЦЬКА