

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Маслова Олександра Юрійовича

на тему «Фітохімічне вивчення та стандартизація лікарських засобів антиоксидантної дії з листя зеленого чаю»,

представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.048 у 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 науковими програмами, планами, темами

У сучасному світі широко використовуються різноманітні біологічно активні дієтичні добавки, що містять природні компоненти, для доповнення раціону харчування людини та комплексної терапії. Вони займають проміжне місце між продуктами харчування та ліками. Проведенні дослідження показали, що 72% українців вживають дієтичні добавки, 80% з них купують дієтичні добавки в аптеках. Значна кількість яких продається за допомогою сітьового маркетингу і може не відповідати заявленим вимогам якості. За діючими вимогами проведення обов'язкового контролю якості дієтичних добавок не потребується, але в Україні діє нормативний документ, що встановлює вимоги до лікарських форм, а саме Державна Фармакопея України. Тому питання щодо провадження контролю якості дієтичних добавок відповідно до ДФУ є актуальним.

Однією з популярних рослин, що використовуються щоденно у якості чаю є *Camelli sinensis* L. Kuntze. Чай містить близько 2000 хімічних компонентів серед яких основними є катехіни (епікатехін, епігалокатехін галлат, епікатехінгаллат, епігалокатехін), які виявляють антиоксидантну, протизапальну, антиканцерогенну, антипроліферативну, протівірусну, кардіопротекторну, цукрознижувальну, остеопротекторну активність.

Враховуючи той факт, що на фармацевтичному ринку України присутні 47 дієтичних добавок на основі листя чаю, з яких на долю

вітчизняних фірм-виробників приходиться тільки 16 % актуальним є розробка лікарських засобів на основі листя чаю різної направленості дії, а також дієтичних добавок, що містять природні антиоксиданти.

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).

Метою роботи було фітохімічне вивчення екстрактів листя зеленого чаю та розробка методів аналізу лікарських засобів з антиоксидантною дією, створених на їх основі.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше розроблена і валідована потенціометрична методика визначення антиоксидантної активності епігалокатехіну-3-О-галлату, встановлено антиоксидантну активність максимальної допустимої рекомендованої добової дози епігалокатехін-3-О-галлату, запропоновані терміни, що виражають рівень антиоксидантної активності.

Вперше за розробленими методиками визначені антиоксидантна активність та кількісний вміст катехінів у дієтичних добавках «Green Tea Extract» (Source Naturals, США), «Екстракт зеленого чаю» (Еліт-фарм, Україна), «Зелений чай» (Pharmacom, Україна), перевірена їх відповідність вимогам Фармакопеї США щодо вмісту катехінів та вимогам ДФУ 2.3.

Вперше проведено стандартизацію сировини листя зеленого чаю відповідно вимог ЄФ 9.0.

Вперше розроблена потенціометрична методика кількісного визначення суми вільних органічних кислот у листі зеленого чаю, проведена її валідація.

Вперше розроблені методики і визначена сумарна антиоксидантна активність листя зеленого чаю і його 96, 60, 40, 20 % етанольних настоянок та настою.

Розроблено параметри стандартизації рідкого екстракту листя зеленого чаю і одержаних на його основі гранул, досліджено 5 серій на відповідність розробленим вимогам.

Новизна досліджень підтверджена патентами України на корисну модель № 150496 від 23.02.2022 р. «Спосіб одержання засобу з антиоксидантною дією з листя зеленого чаю» та № 151690 від 01.09.2022 р. «Спосіб одержання гранул з екстрактом листя зеленого чаю з антиоксидантною дією».

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено схему одержання рідкого екстракту листя зеленого чаю і гранул на його основі.

За результатами досліджень розроблено проекти МКЯ на рідкий екстракт листя зеленого чаю і гранули з екстрактом зеленого чаю, які передано для подальшого впровадження у виробництво в компанії ТОВ «ЗДРАВОВАРМ» (Україна).

Результати досліджень впроваджено у навчальний процес і науково-дослідну роботу 4 ЗВО.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці, з них 8 статей у наукових фахових виданнях, у тому числі 3 – у виданнях, що реферується у міжнародній наукометричній базі Scopus та Web of Science Core Collection, 2 патенти України і 12 тез доповідей.

Основні положення роботи викладено та обговорено на 12 науково-практичних конференціях різного рівня.

Обсяг та структура дисертації

Дисертаційна робота структурована класично у відповідності до вимог МОН України. Роботу викладено на 199 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 141 сторінку друкованого тексту. Роботу ілюстровано 37 таблицями та 33 рисунками. Список використаних джерел містить 227 найменувань, з яких 74 кирилицею і 153 латиною.

У *Вступі* викладено актуальність наукового напрямку, мета і завдання, наукова новизна і практична значущість отриманих результатів, описано особистий внесок дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об'єм і структура.

Розділ 1 «Зелений чай, як джерело одержання дієтичних добавок з антиоксидантною дією (огляд літератури)» присвячений аналізу літературних першоджерел щодо хімічного складу листя зеленого чаю, фармакологічної дії БАР чаю, аналізу ринку дієтичних добавок на основі листя зеленого чаю.

У *Розділі 2 «Об'єкти та методи досліджень»* наведено перелік об'єктів, що досліджувалися у роботі, використане обладнання, реактиви та методи, також методики визначення БАР у сировині та дієтичних добавках з листя зеленого чаю.

Розділ 3 «Розробка та валідація потенціометричної методики визначення антиоксидантної активності» присвячений визначенню антиоксидантної активності потенціометричним методом, розробці потенціометричної методики визначення антиоксидантної активності епігалокатехіну-3-О-галату та проведенню її валідації. Автором вперше досліджено вплив концентрації етанолу при визначенні рівня сумарної антиоксидантної активності, розроблено підхід і запропоновано рівняння для розрахунку АОА. Вперше потенціометричним методом встановлено

антиоксидантну активність максимальної допустимої рекомендованої добової дози ЕГКГ (562 ммоль/екв). Також, визначено антиоксидантну активність дієтичних добавок «Green Tea Extract» (Source Naturals, США), «Екстракт зеленого чаю» (Еліт-фарм, Україна), «Зелений чай» (Pharmacom, Україна). Вперше запропоновані терміни, що виражають рівень антиоксидантної активності.

Розділ 4 «Вивчення якісного складу та кількісного вмісту БАР в листі зеленого чаю та дієтичних добавках на його основі» присвячений стандартизації листя зеленого чаю відповідно до вимог ЄФ 9.0; виявленню основних груп БАР (катехінів, флавоноїдів, алкалоїдів, гідроксикоричних та органічних кислот); встановленню СФ-методом вмісту фенольних сполук (24,12 %), катехінів (20,79 %), флавоноїдів (1,27 %), гідроксикоричних кислот (0,67 %), кофеїну (2,56 %); визначенню методом ВЕРХ якісного складу і кількісного вмісту у листі зеленого чаю 4 флавонолів (1,34 %), 3 флавононів (0,25 %), 2 флавонів (0,64 %), 4 фенолкарбонових кислот (1,39 %) і флаван-3-олів (20,56%). 5.

Для визначення оптимальних умов екстракції органічних кислот з листя зеленого чаю проведена оцінка впливу таких факторів, як співвідношення «сировина:екстрагент», температура, кількість та тривалість часу екстракції.

Вперше розроблена потенціометрична методика кількісного визначення суми вільних органічних кислот у листі зеленого чаю, проведена її валідація. Встановлено сумарний вміст вільних органічних кислот (1,83 %).

Розроблена спектрофотометрична методика визначення кількісного вмісту катехінів у дієтичних добавках.

Розроблена методика визначення сумарної антиоксидантної активності листя зеленого чаю. За розробленою методикою вперше визначено антиоксидантну активність настоянок різної концентрації етанолу і настою листя зеленого чаю.

У Розділі 5 «Стандартизація рідкого екстракту листя зеленого чаю та дієтичної добавки на його основі» представлені параметри стандартизації рідкого екстракту листя зеленого чаю, досліджено 5 серій екстракту на відповідність розробленим вимогам та розроблено проект МКЯ «Екстракт зеленого чаю рідкий». Обґрунтовано склад і технологію одержання гранул з екстрактом листя зеленого чаю. Розроблено параметри стандартизації гранул та досліджено 5 серій на відповідність розробленим вимогам. Проведена стандартизація дієтичної добавки «Кахінол» відповідно до вимог ДФУ.

Отже, дисертаційна робота Маслова Олександра Юрійовича оформлена відповідно до чинних вимог, містить всі необхідні ознаки актуальності, наукової та практичної значимості отриманих результатів. Методи, що використані в роботі є сучасними. Кількість проведених експериментальних дослідів є достатньою для достовірної аргументації основних положень дисертаційної роботи. Результати роботи вірогідні, висновки, зроблені на їх основі, не викликають заперечень.

Зауваження і пропозиції щодо змісту і оформлення дисертації

Принципових зауважень щодо змісту роботи немає, але є такі пропозиції:

1. Таблиця 1.3 займає 8 сторінок і для кращого сприйняття матеріалу її краще було б винести у додатки.

2. Бажано було б у назвах ряду підглав і таблиць замінити формули на назви солей. Наприклад, у табл. 3.3 формули NaH_2PO_4 і K_2HPO_4 на дигідрофосфат натрію та дигідрофосфат калію, у назві підпункту п. 3.2.3 формули $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ на гексаціаноферат II та гексаціаноферат III відповідно.

3. Данні таблиці 4.20 «Теоретичний розрахунок вартості етанолу для екстракції листя зеленого чаю» за 2020 рік, на мою думку, не є актуальними, бо вартість етанолу змінюється.

4. У технологічній схемі одержання гранул з екстрактом листя зеленого чаю (Рис. 5.2) необхідно було видалити стадію підготовки сировини з листя зеленого чаю або навпаки ввести стадії з отримання рідкого екстракту.

5. У роботі також зустрічаються граматичні і технічні помилки.

Не зважаючи на це, представлена робота справила дуже добре враження, вона написана на високому науковому рівні і є актуальною.

Наведені зауваження і пропозиції не впливають на загальну високу оцінку роботи і мають рекомендаційний характер.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли наступні запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Для розробки «умовних термінів» і критеріїв прийнятності антиоксидантної активності Ви обрали епігалокатехін-3-О-галат як стандарт. Поясніть будь ласка, на чому ґрунтувався Ваш вибір стандарту?

2. Дієтична добавка «Кахінол» містить у своєму складі екстракт листя зеленого чаю і міо-інозитол. Чи впливає міо-інозитол на значення антиоксидантної активності розробленої Вами дієтичної добавки?

Висновок

З усього вищенаведеного можна зробити висновок про те, що дисертаційна робота Маслова Олександра Юрійовича на тему «Фітохімічне вивчення та стандартизація лікарських засобів антиоксидантної дії з листя зеленого чаю», є закінченою науковою роботою, в якій досягнута основна мета та вирішені завдання дослідження; відсутні порушення академічної доброчесності, і яка 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 Маслов Олександр Юрійович, 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 фармакогнозії

Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор



Тетяна ГОНТОВА

Підпис проф. Тетяни ГОНТОВОЇ засвідчую:

Провідний фахівець

з питань кадрової роботи



Віра ДВЕРНИЦЬКА

16.01.2023 р.