

ВІДГУК

офіційного опонента завідувачки кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора фармацевтичних наук, професора Світлани Михайлівни Марчишин на дисертаційну роботу Зоценко Людмили Олексіївни «Фармакогностичне вивчення представників роду *Elsholtzia*», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.061 Національного фармацевтичного університету МОЗ України, утворена наказом Національного фармацевтичного університету № 32-Адм. від 01.05.2023 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 дисертації.

Незважаючи на потужне виробництво синтетичних лікарських засобів, постійно зростає частка використання природних сполук як складових лікарських препаратів. Це зумовлює необхідність збільшення асортименту лікарської рослинної сировини, підвищення вимог до її якості, розширення виробництва та удосконалення технологій одержання лікарських засобів на її основі. Висока потреба фармацевтичної та парфумерно-косметичної промисловості у високоякісній рослинній сировині є однією з причин пошуку нових перспективних ефіроносіїв, а також розробки методів її стандартизації.

Сировина, що містить ефірні олії, здавна застосовується у медицині завдяки широкому спектру фармакологічної дії. Вона виявляє антимікробну, антифунгальну, протизапальну, анальгетичну, антиоксидатну та інші види активностей. Представники роду Ельшольція (*Elsholtzia* Willd.) здавна відомі як ефіроолійні рослини. Велика кількість наукових досліджень, проведених закордонними науковцями, присвячена саме вивченню компонентного складу ефірних олій рослин даного роду та їх фармакологічним властивостям. Перспективними рослинами для проведення фітохімічних та фармакологічних досліджень є ельшольція війчаста (*Elsholtzia ciliata* (Thunb.) Nyl.) та ельшольція

Стаунтона (*Elsholtzia stauntonii* Benth.). Дані види є неофіційними як в Україні, так і за кордоном. Не було проведено жодного порівняльного дослідження сировини ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона.

Тому проведення комплексного фармакогностичного вивчення сировини ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона з метою розробки методів стандартизації сировини та створення на її основі ефективних вітчизняних лікарських засобів є актуальним.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України та 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.

У дисертаційній роботі представлено результати наукового обґрунтування дослідження сировини ельшольції в'їчної, яка є типовим представником флори України, та ельшольції Стаунтона, що культивується на півдні нашої країни як ефіроолійна рослина, для створення на основі біологічно активних речовин сировини даних видів нових ефективних вітчизняних засобів рослинного походження.

Дисертанткою уперше проведено комплексне фармакогностичне та фармакологічне вивчення трави, стебел, листя та суцвіть ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона, у результаті якого встановлено наявність і визначено вміст нітрогеновмісних, фенольних і летких сполук, вуглеводів, жирних та органічних кислот, хлорофілів, каротиноїдів і мінеральних елементів. Методами ГХ, ВЕРХ, ГХ/МС та іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії детально вивчено склад амінокислот, моносахаридів, флавоноїдів, зокрема антоціанів і катехинів,

жирних, органічних, гідроксикоричних та інших кислот, фітостеролів, летких сполук.

Зоценко Л.О. проведено порівняльне вивчення морфоло-анатомічної будови перспективних видів сировини – трави ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона з використанням світлової та електронної мікроскопії. Визначено основні відмінні анатоми-діагностичні ознаки досліджуваної сировини.

На основі результатів скринінгового вивчення антимікробної активності обрано перспективні екстракти трави ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона, для яких розроблено спосіб одержання. Вивчено склад фенольних сполук, визначено їх вміст у одержаних субстанціях. Оскільки одним із найбільш визначальних факторів при впровадженні нових лікарських засобів є їх безпека, авторкою проведено визначення гострої токсичності, результати якого дозволили віднести обидва сухі екстракти до V класу токсичності – практично нешкідливі речовини. При вивченні фармакологічної активності сухих екстрактів доведено їх анальгізувальну, протизапальну, седативну та антиоксидантну активності.

Патентами України на корисну модель № 100673 «Спосіб стандартизації трави ельшольції Стаунтона (*Elsholtzia stauntonii* Benth.) в багатокomпонентних рослинних сумішах» та № 148148 «Спосіб отримання сухих екстрактів рослинного походження з антибактеріальною дією» підтверджено новизну наукових досліджень.

Практичне значення отриманих результатів.

Зоценко Л.О. обґрунтовано оптимальні умови одержання сухих екстрактів трави ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона, визначено їх гостру токсичність, анальгізувальну, протизапальну, седативну та антиоксидантну активності.

На одержані автором субстанції з ельшольції в'їчної трави та ельшольції Стаунтона трави розроблено проекти МКЯ «Ельшольції в'їчної трави екстракт сухий» та «Ельшольції Стаунтона трави екстракт сухий».

Дисертанткою розроблено проєкт МКЯ на нову лікарську сировину «Ельшольції вйчастої трава».

Результати досліджень дисертаційної роботи Зоценко Л.О. впроваджено в науково-дослідну роботу профільних кафедр закладів вищої освіти України.

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

Аналіз матеріалів дисертації Зоценко Людмили Олексіївни показує, що дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів. При вирішенні завдань, поставлених у дисертації, дисертантом було використано сучасні фізико-хімічні, хімічні, технологічні та біологічні методи, які виконані на високому науковому рівні. Загальні висновки до дисертації викладені чітко, стисло і повністю відображають результати проведеної роботи, а їх достовірність не викликає сумніву. Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Зоценко Л.О., є новим та перспективним для впровадження у практичну фармацію.

Повнота викладення матеріалів дослідження.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових робіт: 8 статей (5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 3 – у іноземних виданнях, 2 з яких у профільних журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus), 9 тез доповідей і 2 патенти України на корисну модель.

Результати дисертаційної роботи оприлюднені на 9 науково-практичних конференціях різного рівня.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків.

Дисертаційна робота викладена на 254 сторінках машинописного тексту, має традиційну структуру і складається із анотацій, вступу, огляду літератури, розділу, який присвячений характеристиці об'єктів, методів і методик досліджень, 3 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Основний текст дисертації складає 168 сторінок. Робота проілюстрована 54 таблицями та 82 рисунками. Список використаних джерел містить 159 найменувань – 86 кирилицею та 73 латиницею.

Дисертаційна робота оформлена з дотримання відповідних вимог.

Робота починається з **анотацій** українською та англійською мовами, у яких стисло представлено результати проведених дисертаційних досліджень. Англійська анотація повністю відповідає анотації українською мовою.

У **вступі** дисертантка обґрунтовує вибір теми, формулює мету і завдання дослідження, наводить об'єкти, предмет, методи дослідження, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, інформацію про особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації, її обсяг і структуру. Мета дисертаційної роботи сформульована чітко та теоретично обґрунтована. Завдання, які вирішуються для досягнення поставленої мети, конкретні.

Перший розділ присвячений критичному аналізу наукових першоджерел щодо ботанічної характеристики, хімічного складу, медичного та народногосподарського застосування ельшольції в'ійчастої та ельшольції Стаунтона. Доведено доцільність подальшого комплексного порівняльного фармакогностичного дослідження сировини двох видів ельшольції та перспективність розробки нових рослинних засобів на їх основі.

У **другому розділі** наведено інформацію про об'єкти, прилади, методи, методики та реактиви, які використовували при проведенні досліджень.

При виконанні досліджень використано сучасні фізичні, фізико-хімічні, хімічні, технологічні, макро- та мікроскопічні, мікробіологічні, фармакологічні методи та методи математичної статистики.

У **третьому розділі** представлені результати фітохімічного аналізу трави, стебел, листя та суцвіть ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона. У досліджуваних видах сировини встановлено наявність і кількісно визначено амінокислоти, білок, моно- та полісахариди, вітаміни, органічні, жирні, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, таніни, каротиноїди, хлорофіли, фітостероли, леткі та мінеральні сполуки.

Дисертанткою визначено фракційний склад полісахаридів трави ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона. Встановлено, що трава ельшольції Стаунтона домінувала за вмістом усіх полісахаридних фракцій, а вміст фракції водорозчинних полісахаридів був вищий у траві обох видів, порівняно з іншими фракціями.

Методом ВЕРХ у сировині ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона ідентифіковано та визначено вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, антоціанів і катехинів. Серед гідроксикоричних кислот розмаринова кислота домінувала у траві ельшольції Стаунтона, а хлорогенова – у траві ельшольції в'їчної. Показано, що домінуючим флавоноїдом для трави ельшольції в'їчної є рутин, для трави ельшольції Стаунтона – лютеолін. Серед ідентифікованих антоціанів у суцвіттях ельшольції в'їчної у значній кількості визначено ціанідин-3-глюкозид і мальвідин-3-галактозид, у суцвіттях ельшольції Стаунтона – мальвідин-3-арабінозид і мальвідин-3-глюкозид. Вміст катехіну був достатньо високий у траві обох видів ельшольції.

Амінокислотний склад сировини ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона визначено методом іонообмінної рідинно-колункової хроматографії. В усіх видах сировини глютамінова кислота містилася у найбільших кількостях. У сировині ельшольції в'їчної серед незамінних амінокислот домінував лейцин, а ельшольції Стаунтона – лейцин і метіонін.

ГХ/МС методом вивчено склад моносахаридів, органічних кислот, фітостеролів та летких сполук у сировині двох видів ельшольції. Встановлено, що за кількісним вмістом в усіх досліджуваних видах сировини як у вільному, так і у зв'язаному стані домінувала глюкоза. Серед органічних кислот у листі та

суцвіттях ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона у значній кількості визначена лимонна, а у траві обох видів – бурштинова кислота. γ -Ситостерол домінував за вміст у траві обох видів ельшольції. Компонентний склад летких сполук усіх зразків сировини значно відрізнявся. Домінуючими сполуками для ельшольції вйчастої були ельшольціацетон і дегідроельшольціацетон, для ельшольції Стаунтона – каріофілен і каріофілен оксид.

Жирнокислотний склад визначено методом ГХ. Серед насичених жирних кислот найбільший вміст визначено для пальмітинової кислоти, серед ненасичених – для ліноленової, а у стеблах ельшольції Стаунтона – для лінолевої.

Дисертанткою зроблено висновок, що трава ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона більш перспективна для подальшого дослідження.

Четвертий розділ містить результати морфолого-анатомічного вивчення трави ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона, визначення показників якості та технологічних параметрів сировини. Авторкою встановлені спільні та відмінні морфологічні та мікроскопічні ознаки трави досліджуваних видів ельшольції. Вивчення анатомічної будови проведено світловою та електронною мікроскопією.

Результати визначення показників якості використані при розробці проєктів МКЯ на траву ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона, а результати технологічних параметрів враховані при обранні способу одержання сухих екстрактів на основі перспективної сировини.

П'ятий розділ починається скринінговим дослідженням антимікробної активності екстрактів трави ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона, результати якого дозволили обрати більш перспективні. У таких екстрактах проведено вивчення їх хімічного складу і визначено кількісний вміст основних груп біологічно активних речовин.

Для планування фармакологічних експериментів проведено прогноз фармакологічної активності для сухих екстрактів трави ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона за допомогою експертної системи Prediction of Activity Spectra for Substances.

Для сухих екстрактів ельшольції в'їчастої та ельшольції Стаунтона визначено гостру токсичність та доведено анальгезувальну, протизапальну, седативну та антиоксидантну активності.

Слід зазначити, що експериментальна частина дисертаційної роботи виконана на високому науковому рівні, має практичне значення та теоретичне обґрунтування. Висновки роботи обґрунтовані та відповідають поставленим завданням.

Матеріал, викладений у дисертації Зоценко Л.О., добре розпублікований як в українських фахових виданнях, так і закордонних; якісно проілюстрований та грамотно описаний.

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

1. У четвертому розділі доцільно було б навести фотографії характерних морфологічних ознак трави ельшольції в'їчастої та Стаунтона, що покращило б сприйняття їх опису.

2. У п'ятому розділі результати вивчення окремих видів фармакологічної активності краще було б представити не тільки у вигляді таблиць, а також навести діаграми вивчення цих активностей у порівнянні з референс-препаратами.

3. У роботі зустрічаються невдалі вирази та поодинокі технічні помилки.

Проте наведені зауваження не є принциповими, не зменшують позитивне враження від дисертаційної роботи, яка є закінченим дослідженням з достатньою науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів.

При ознайомленні з дисертацією виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії.

1. З якою метою та яким методом проводили дослідження компонентного складу летких сполук? Які компоненти летких сполук можна запропонувати як маркерні для визначення видів ельшольції?

2. Навіщо ви визначали вплив екстрактів ельшольції в'їчастої та Стаунтона на утворення біоплівки мікроорганізмами? Про що свідчать одержані результати?

аналізу, має наукову та практичну значимість. У дисертаційній роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Таким чином, дисертаційна робота «Фармакогностичне вивчення представників роду *Elsholtzia*» 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, Зоценко Людмила Олексіївна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

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



Світлана МАРЧИШИН



Особисті підпис

завіряю

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

