

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача лабораторії та клінічного відділу молекулярної імунофармакології
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН
України», доктора фармацевтичних наук, професора **Мартінова Артура
Вікторовича** 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. В останні роки в усьому світі значно зріс інтерес до лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини, що пояснюється їх численними перевагами перед синтетичними препаратами. По-перше, вони мають низьку алергенність, менше побічних ефектів і малотоксичні, що зумовлює можливість застосування їх тривалий час при лікуванні хронічних захворювань. Завдяки комплексу біологічно активних речовин, рослинні засоби виявляють широкий спектр лікувальних властивостей, що зумовлює їх вплив на різні ланки патологічного процесу. Крім того, природні сполуки мають вищу біодоступність, ніж речовини синтетичного походження. Тому пошук нових рослинних джерел біологічно активних речовин є актуальним.

Зацікавленість викликають ефіроолійні рослини, які мають широкий спектр фармакологічних властивостей і здавна використовуються у традиційній та доказовій медицині для лікування різних захворювань органів і систем організму людини. Серед них слід виділити рослини роду Ельшольція, зокрема ельшольцію війчасту та ельшольцію Стаунтона.

Сировина ельшольції виявляє антимікробний, спазмолітичний, відхаркувальний, потогінний, кровоспинний, анальгізувальний, вітрогінний і діуретичний ефекти та застосовується у традиційній медицині для лікування туберкульозу, набряків, гострого гастриту, асцити, ерозії шийки матки тощо. Крім того дані види ельшольції мають достатню сировинну базу, оскільки ельшольція в'їчаста широко зростає на території України, а ельшольцію Стаунтона культивують як ефіроолійну рослину.

Але не зважаючи на значну кількість наукових досліджень закордонних вчених, присвячених вивченню хімічного складу та фармакологічних властивостей ельшольції в'їчастої та ельшольції Стаунтона, дані види є неофіційними, зокрема й в Україні, а також відсутні параметри стандартизації на сировину, що досліджувалася. Тому проведення комплексного фармакогностичного вивчення сировини ельшольції в'їчастої 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 наведено наукове обґрунтування доцільності проведення фармакогностичного вивчення ельшольції в'їчастої та ельшольції Стаунтона. Авторкою уперше проведено комплексне порівняльне дослідження сировини двох видів ельшольції, в результаті якого виявлено та визначено вміст амінокислот, вуглеводів, органічних та жирних кислот, фенольних сполук, хлорофілів, каротиноїдів, фітостеролів, летких сполук, макро- та мікроелементів.

Проведено вивчення морфолого-анатомічної будови трави ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона як перспективного виду сировини. Уперше визначено відмінні анатомічні діагностичні ознаки для трави обох видів, що підтверджено результатами електронної мікроскопії при вивченні ультраструктури поверхні епідермальних тканин. Запропоновано параметри стандартизації трави ельшольції вйчастої та Стаунтона.

Дисертанткою проведено скринінгове дослідження антимікробної активності, за результатами якого обрано перспективні екстракти для проведення подальших досліджень. Розроблено способи одержання сухих екстрактів з трави ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона та проведено вивчення хімічного складу методами ВЕРХ і УФ-спектрофотометрії. На основі результатів дослідження запропоновано параметри стандартизації одержаних сухих екстрактів. Визначено гостру токсичність та проведено вивчення фармакологічної активності сухих екстрактів. Встановлено, що сухі екстракти належать до V класу токсичності – практично нешкідливі речовини та виявляють, крім антимікробної, аналгетичну, антиексудативну, анксиолітичну, антирадикальну активності.

Новизна наукових досліджень підтверджена двома патентами України на корисну модель № 100673 «Спосіб стандартизації трави ельшольції Стаунтона (*Elsholtzia stauntonii* Benth.) в багатокомпонентних рослинних сумішах» та № 148148 «Спосіб отримання сухих екстрактів рослинного походження з антибактеріальною дією».

Практичне значення отриманих результатів. При виконанні дисертаційних досліджень Зоценко Л.О. одержані нові наукові дані, які мають як теоретичне, так і практичне значення. Результати фармакогностичного дослідження сировини ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона впроваджено у науково-дослідну роботу споріднених кафедр ЗВО України.

На основі даних, одержаних під час виконання експериментальних досліджень, розроблено проекти МКЯ: «Ельшольції вйчастої трава», «Ельшольції Стаунтона трава», «Ельшольції вйчастої трави екстракт сухий»

та «Ельшольції Стаунтона трави екстракт сухий». Запропоновано параметри стандартизації для трави та сухих екстрактів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні наукові положення та висновки, що витікають із результатів дослідження, є достовірними та ґрунтуються на достатньому об'ємі експериментальних досліджень. Дисертаційна робота характеризується високим методичним рівнем, логічним викладенням матеріалу, залученням сучасних фітохімічних, мікроскопічних, фармакологічних і статистичних методів аналізу, що дозволило досягти мети та вирішити завдання, поставлені перед дисертанткою.

Результати роботи мають документальне підтвердження, статистично оброблені та оформлені у вигляді рисунків і таблиць, а їх достовірність не викликає сумнівів. Значна кількість інформативного матеріалу та його ретельний аналіз дозволили узагальнити результати досліджень та зробити висновки. Сформульовані висновки змістовні, обґрунтовані, логічно витікають із одержаних результатів і відповідають поставленим завданням. Дисертаційна робота має теоретичне та практичне значення, яке полягає у перспективності застосування сировини ельшольції в'їчної та Стаунтона у практичній медицині.

Повнота викладення матеріалів дослідження. Дисертаційна робота добре роздрукована. Опубліковано 19 наукових робіт: 8 статей, 5 з яких – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 3 – у іноземних виданнях, 2 з яких - індексованих базою даних Scopus, 9 тез доповідей, 2 патенти України на корисну модель. Опубліковані матеріали у достатній мірі відображають зміст дисертаційної роботи.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків. Дисертаційна робота викладена на 254 сторінках машинописного тексту, складається із анотацій, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 4 додатків. Обсяг основного тексту

дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота проілюстрована 54 таблицями та 82 рисунками. Список використаних джерел налічує 159 найменувань, з них 86 кирилицею та 73 латиницею.

У **вступі** (6 стор.) здобувачем обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, сформульовано мету та завдання досліджень, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами; наведено об'єкт, предмет і методи дослідження; охарактеризовано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів; висвітлено особистий внесок здобувача; апробацію результатів, обсяг та структуру дисертації. Вступ має лаконічне викладення. Мета дисертаційної роботи сформульована чітко та теоретично обґрунтована. Завдання, які вирішуються для досягнення поставленої мети, конкретні.

Перший розділ (23 стор.) – огляд літератури – присвячений аналізу літературних джерел стосовно ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу, застосування у медицині та народному господарстві ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона. Автор надає теоретичне обґрунтування доцільності та перспективності створення нових вітчизняних лікарських засобів на основі субстанцій, одержаних з досліджуваної сировини.

У **другому розділі** (38 стор.) наведено дані щодо об'єктів, методів та методик дослідження. При виконанні досліджень використано сучасні фізичні, фізико-хімічні, хімічні, технологічні, макро- і мікроскопічні, фармакологічні та статистичні методи аналізу.

Третій розділ (73 стор.) присвячений дослідженню якісного складу та кількісного вмісту біологічно активних речовин у сировині ельшольції в'їчної та ельшольції Стаунтона. Дисертанткою за допомогою сучасних методів аналізу вивчено склад і визначено вміст вуглеводів (моно- та полісахаридів), нітрогеновмісних сполук (амінокислот і білку), фенольних сполук (гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, танінів), фітостеролів, легких сполук, жирних кислот, хлорофілів, каротиноїдів і мінеральних речовин.

Методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії визначено амінокислотний склад листя, суцвіть і трави ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона. Методом ГХ/МС проведено дослідження моносахаридного складу, органічних кислот, фітостеролів та летких сполук у досліджуваних видах сировини ельшольції двох видів. Методом ВЕРХ визначено гідроксикоричні кислоти та флавоноїди. Методом ГХ встановлено жирнокислотний склад сировини ельшольції вйчастої та Стаунтона. Вивчення елементного складу сировини ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона здійснювали рентген-флуоресцентною спектрометрією.

Четвертий розділ (21 стор.) присвячено макро- та мікроскопічному вивченню перспективних видів сировини – трави ельшольції вйчастої та трави ельшольції Стаунтона, визначенню їх основних діагностичних ознак. Розділ ілюстрований рисунками анатомічних ознак досліджуваних видів сировини. Крім того, у даному розділі наведено результати визначення показників якості та технологічних параметрів сировини.

У **п'ятому розділі** (29 стор.) обговорюються способи одержання сухих екстрактів трави ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона, які були обрані як перспективні за результатами скринінгового дослідження антимікробної активності. Дисертанткою наведено результати визначення складу та вмісту фенольних сполук у досліджуваних сухих екстрактах. У розділі також представлено результати вивчення гострої токсичності, анальгезувальної, антиексудативної, анксиолітичної та антирадикальної активностей сухих екстрактів трави ельшольції вйчастої та ельшольції Стаунтона. За класифікацією К. К. Сидорова обидва екстракти віднесено до V класу токсичності – відносно нешкідливі речовини.

Додатки містять обов'язкову інформацію щодо списку наукових публікацій здобувача та апробації результатів дисертації. Також у додатках наведені проєкти МКЯ «Ельшольції вйчастої трава», «Ельшольції Стаунтона трава», «Ельшольції вйчастої трави екстракт сухий», «Ельшольції Стаунтона трави екстракт сухий», патенти України на корисну модель та акти

впровадження результатів наукових досліджень у науково-дослідну роботу споріднених ЗВО України.

У цілому, результати, одержані під час виконання дисертаційної роботи, підтверджують доцільність створення на основі одержаних сухих екстрактів нових, ефективних та безпечних лікарських засобів. Матеріал дисертаційної роботи якісно проілюстрований та грамотно описаний.

У дисертаційній роботі не виявлено ознак академічного плагіату.

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

1. Якщо похибка менша за точність приладу (с. 102, 109, 115, 126), бажано писати замість похибки знак менше.

2. На рис. 3.17 спостерігається дрейф базової лінії.

3. У роботі мають місце русизми та орфографічні помилки.

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

Під час проведення аналізу дисертаційної роботи виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося, щоб дисертантка відповіла:

1. Чому для проведення фармакогностичного аналізу Ви обрали саме ельшольцію в'їчасту та ельшольцію Стаунтона?

2. Чому визначення вмісту аскорбінової кислоти ви проводили двома методами?

Відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої ради та вимогам МОН України. На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота «Фармакогностичне вивчення представників роду *Elsholtzia*» є завершеною науковою працею, за актуальністю обраної теми, науковою новизною, практичною значимістю, обсягом виконаних експериментальних досліджень, достовірністю одержаних 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, Зоценко Людмила Олексіївна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

завідувач лабораторії та клінічного відділу

молекулярної імунофармакології

ДУ «Інститут мікробіології та імунології

імені І. І. Мечникова НАМН України»,

доктор фармацевтичних наук, професор



Артур МАРТИНОВ



Н.А.Белякова