

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Мілян Іванни Іванівни «Фармакогностичне дослідження рослин роду Вероніка (*Veronica L.*)», представлену до спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Актуальність теми. Пошук нових джерел лікарської рослинної сировини є актуальною задачею сьогодення. Лікарські препарати на основі лікарської рослинної сировини малотоксичні, мають невелику кількість побічних ефектів та різнобічну фармакологічну дію на організм.

Зважаючи на вищезазначені факти перспективним є дослідження представників родини Раннікові (*Scrophulariaceae*), зокрема роду Вероніка (*Veronica L.*) Рослини широко використовуються в народній медицині, як протизапальні, антитоксичні, знеболювальні, фунгіцидні, відхаркувальні та кровоспинні засоби. На сьогодні рослини роду Вероніка, як лікарська рослинна сировина, недостатньо вивчені та потребують додаткового дослідження.

Таким чином, фармакогностичне дослідження трави рослин видів роду Вероніка – *Veronica officinalis L.*, *Veronica prostrata L.* = *Veronica rupestris ort.* та *Veronica chamaedrys L.*, та створення лікарських субстанцій на її основі, являється актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Мілян Іванни Іванівни виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України (Протокол № 54 від 15.10.2008 р.); Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних програм кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Фармакоєкономічне обґрунтування створення, отримання, розробки субстанцій лікарських речовин і лікарських засобів на основі продуктів хімічного синтезу й біологічно активних речовин рослинного

походження, їх стандартизація та фармакологічне вивчення» (номер Державної реєстрації 0111U003756) та «Фармакогностичне вивчення культивованих і дикорослих лікарських рослин; фізико-хімічні дослідження продуктів перетворення 1,3-диметилксантину та стандартизація, фармакологічні і фармакотехнологічні випробування лікарських засобів» (номер Державної реєстрації 0115 U003359).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, їх достовірність. Наукові положення та висновки, сформульовані в дисертаційній роботі є достатньо обґрунтованими і достовірними. Це забезпечується використанням сучасних методів аналізу хімічного складу об'єктів дослідження, математичним підтвердженням достовірності та коректності результатів, отриманих у дисертації, підтвердженням основних методів та рішень дисертаційної роботи патентом України на корисну модель та МКЯ, апробацією та впровадженням результатів дисертаційної роботи в практичну роботу і в навчальний процес ряду профільних кафедр ВНЗ України.

Кількість наведених результатів досліджень, глибина їх аналізу, проведених з застосуванням методів математичної статистики, є науково достовірними та достатніми для одержання обґрунтованих висновків.

Наукова новизна одержаних результатів та обґрунтованість основних положень. Дисертантом вперше проведено порівняльне фітохімічне дослідження рослин роду Вероніка – *Veronica officinalis* L., *Veronica prostrata* L. та *Veronica chamaedrys* L..

В траві досліджуваних видів встановлено кількісний вміст речовин фенольної природи (кислот гідроксикоричних, кумаринів, флавоноїдів, дубильних речовин), кислот органічних, в тому числі аскорбінової, ліпофільних сполук (кислот жирних). За допомогою амінокислотного аналізатора проведено порівняльний амінокислотний аналіз сировини рослин роду Вероніка. Також у поданих об'єктах вперше визначено елементний склад, досліджено полісахаридні комплекси та визначено їх мономерний склад. Проведено дослідження якісного складу та кількісного вмісту летких сполук.

Вивчено морфолого-анатомічні особливості будови трави рослин роду Вероніка – *Veronica officinalis* L., *Veronica prostrata* L. та *Veronica chamaedrys* L., проведено порівняльний аналіз діагностичних ознак досліджуваної сировини. Розроблено технологію отримання екстракту сухого з трави вероніки лікарської, проведено дослідження його протизапальної, антимікробної активності та гострої токсичності.

Одержано патент України на корисну модель «Спосіб отримання рослинної субстанції з протизапальною дією» (№ 107985 від 24.06.2016 р.).

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених фітохімічних і фармакологічних досліджень доведена можливість використання сировини рослин роду Вероніка як лікарської рослинної сировини. Вперше розроблені методичні рекомендації «Фармакогностичне та фармакологічне дослідження рослин роду Вероніка», які впроваджено в практику лабораторій з контролю якості лікарських засобів територіальних представництв Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (акт впровадження від 26.10.2016 р.).

Вперше розроблено проекти МКЯ на «Вероніки трава» та «Вероніки трави екстракт сухий», визначено його гостру токсичність та встановлено протизапальну і антимікробну активність.

Результати фармакогностичних досліджень впроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедр фармакогнозії та хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету, фармакогнозії, фармакології і ботаніки Запорізького державного медичного університету, кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедр фармацевтичної хімії та фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (акти впровадження від 22.10.2015 р., 23.10.2015 р., 26.10.2015 р., 17.11.2015 р., 05.11.2015 р., 28.10.2015 р., 25.01.2016 р. відповідно).

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опублікована 21 наукова робота, у тому числі 8 статей у фахових виданнях, з яких 1 стаття у фаховому закордонному виданні (Індія), 1 стаття у закордонному виданні (Польща), 1 стаття у виданні, що включене до міжнародної наукометричної бази, 11 тез доповідей, 1 методичні рекомендації, 1 патент на корисну модель. Опубліковані роботи і автореферат повністю відповідають основним результатам досліджень.

Загальна оцінка дисертації, автореферату, їх структури, мови та стилю викладання. Зміст та структура дисертації та автореферату відповідають вимогам, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук згідно з «Порядком присудження наукових ступенів», що затверджений КМУ (Постанова № 567 від 24.07.2013 р.).

Представлена до захисту дисертаційна робота виконана на сучасному рівні. Опубліковані роботи та автореферат повністю відповідають основним результатам досліджень.

Дисертаційна робота викладена на 176 сторінках, ілюстрована 31 таблицею (35 с.), 58 рисунками (59 с.) та 6 додатками (18 с.). Список використаних джерел літератури включає 173 найменування, з яких 121 кирилицею та 52 латиною. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів експериментальних досліджень.

У вступі (обсяг – 6 стор.) обґрунтовується актуальність обраної теми, формулюються мета та завдання досліджень, відзначаються наукова новизна та практична значимість отриманих результатів.

У **першому розділі** (18 стор.) дисертант наводить критичний аналіз сучасного стану дослідження, ботанічну характеристику, відомості про поширення, культивування та інтродукцію, хімічний склад, біологічну активність і застосування видів роду Вероніка в науковій та народній медицині

У **другому розділі** (обсяг – 6 стор.) наведені відомості про об'єкти дослідження, прилади, методи дослідження, системи розчинників і реактиви,

які використовувались при проведенні досліджень, методики виділення і встановлення структури індивідуальних речовин, дослідження якісного складу та визначення кількісного вмісту БАР.

У **третьому розділі** (обсяг – 56 стор.) наведені результати хімічного складу представників роду Вероніка та визначення кількісного вмісту різних груп біологічно активних речовин.

У траві представників роду Вероніка встановлено кількісний вміст органічних кислот (у т. ч. аскорбінової кислоти, вміст якої коливався від 0,04% до 0,13% в залежності від виду рослини), дубильних речовин, гідроксикоричних кислот, суми фенольних сполук. Автором також наведені результати дослідження полісахаридних комплексів та ліпофільних фракцій.

Методом ВЕРХ у досліджуваних об'єктах також визначено наявність флавоноїдів (апигеніну, глікозидів апигеніну, гіперозиду, лютеоліну, ізокверцитрину, рутину, кверцетину) кумаринів (умбеліферону, кумарину, скополетину), катехинів (галокатехіну, епігалокатехіну, катехіну, епікатехіну, катехін галату, епікатехін галату), кислот галової та елагової та встановлено їх кількісний вміст.

Вперше методом хромато-мас-спектрометрії було визначено компонентний склад ефірних олій та карбонових кислот трави представників видів роду Вероніка. У траві вероніки лежачої ідентифіковано 69 сполук, вероніки дібрової – 47, в лікарської – 15 летких сполук. Домінуючими компонентами летких сполук вероніки лежачої є еукаліптол, додеканова кислота, октанал, тетрадеканова кислота, октадекатрієнова кислота (відсоток співпадання 99 %), фенол, пентадекан, *n*-гексадеканова кислота, хенейкозан, тетракозан, хентріаконтан (відсоток співпадання 98 %); вероніки дібрової – каріофілен, тетрадеканова кислота, гекса-гідрофарнезиллацетон, пальмітинова кислота, ліноленова кислота (відсоток співпадання 99 %), евгенол, гермакрен (відсоток співпадання 98 %); вероніки лікарської – пальмітинова кислота, хенейкозан, пентакозан (відсоток співпадання 98 %), трикозан, тетракозан (відсоток співпадання 97 %).

У досліджуваній сировині встановлено якісний склад і кількісний вміст макро- і мікроелементів: у траві вероніки лежачої 10 елементів – 5 макро- і 5

мікроелементів; у траві в. дібрової та в. лікарської по 11 елементів – 5 макро- і 6 мікроелементів, встановлено їх якісний і кількісний склад.

У **четвертому розділі** (обсяг – 23 стор.) наведені результати вивчення морфолого-анатомічних діагностичних ознак рослин роду Вероніка. Також автором наведені результати встановлення технологічних параметрів сировини.

П'ятий розділ (обсяг – 15 стор.) присвячений розробці технології одержання екстракту сухого трави вероніки лікарської та дослідженню його хімічного складу. Також наведені результати дослідження гострої токсичності та фармакологічної активності вероніки лікарської трави екстракту сухого. Доведено протизапальну активність досліджуваного екстракту, а також досліджено антимікробну активність вероніки лікарської трави екстракту сухого і доведено, що субстанція проявляє антимікробну дію на грампозитивну мікрофлору (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Bacillus cereus*).

У **шостому розділі** (обсяг – 6 стор.) наведені результати фенологічних спостережень та на їх основі встановлено оптимальні умови для розвитку вероніки лікарської в умовах культури.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачем визначено мету, завдання, методики експериментальних досліджень. Дисертантом особисто проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз даних літератури щодо ботанічної характеристики, хімічного складу, використання видів роду Вероніка у народній та науковій медицині, різних галузях народного господарства.

Безпосередньо автором самостійно проведено порівняльне фітохімічне дослідження 3 видів роду Вероніка флори України з метою встановлення перспективних об'єктів для комплексного фармакогностичного дослідження; проведено виявлення, ідентифікацію та визначення вмісту БАР у траві рослин роду Вероніка; розроблено основні технологічні параметри одержання сухого екстракту з трави вероніки лікарської та визначено якісний склад та вміст основних БАР в екстракті сухому з трави, проведено вивчення його токсичності та протизапальної і антимікробної активності, визначено

морфолого-анатомічні діагностичні ознаки видів роду Вероніка, розроблено проекти МКЯ на сировину та сухий екстракт з трави вероніки лікарської. Результати експериментальних досліджень самостійно оброблені, проаналізовані та систематизовані, оформлені у вигляді таблиць, рисунків, діаграм, актів впровадження, проектів МКЯ.

Зауваження і пропозиції. Робота Мілян І. І. відрізняється значним фактичним матеріалом, оригінальними сучасними підходами до вирішення завдань, сучасними методами аналізу. Новизна, достовірність наукових теоретичних і практичних результатів не викликає сумнівів. Висновки автора базуються на достовірному фактичному матеріалі.

Однак, поряд з позитивними характеристиками при рецензуванні дисертаційної роботи виникли деякі зауваження та пропозиції:

1. Методики, що наведено у розділі 3, бажано було б перенести до розділу 2, який власне й повинен містити в тому числі методики досліджень.
2. У висновках до розділу 5 у пункті 1 бажано було б біло більш конкретно вказати ті показники, що встановлено.
3. На сторінці 95 йдеться мова про здерев'янілі склеренхімні волокна. Яким чином доведено, що клітинні оболонки цієї тканини просочені лігніном?
4. Бажано було у назвах п. 3.4.2, 3.5, 3.6 замість «виявлення» вжити термін «визначення».

Робота написана грамотно, легко читається, але іноді зустрічаються технічні помилки, невдалі або неточні вислови тощо.

Проте, виявлені недоліки не мають принципового характеру, не впливають на позитивне враження від дисертації і не знижують її наукової та практичної цінності.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Результати теоретичних та експериментальних досліджень свідчать про можливість розробки нових лікарських засобів протизапальної та антимікробної дії на основі біологічно активних субстанцій нового виду ЛРС «Вероніки лікарської трави».

Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів». Дисертаційна робота Мілян І. І. на тему: «Фармакогностичне дослідження рослин роду Вероніка (Veronica L.)» є завершеною науковою працею і за обсягом виконаних досліджень, актуальністю теми, новизною отриманих результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, їх теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., які пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор, Мілян І. І., заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

професор кафедри хімії природних сполук
Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

 О.П.Хворост

Підпис О.П.Хворост засвідчую

Заступник ректора НФаУ з питань
кадрової роботи



З.Ф.Подстрелова