

«УТВЕРЖДАЮ»

И.О. ректора ГБОУ ВПО
«Пермская государственная
фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.фарм.наук,
профессор Е.В.Орлова
«11» февраля 2016 г.

О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу ХАСАНОВОЙ СВЕТЛАНЫ РАШИТОВНЫ «Экспериментально-теоретическое обоснование создания и стандартизации лекарственных растительных препаратов с антиоксидантной активностью», представленную в диссертационный совет Д 208.085.06 при ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы и ее связь с планами соответствующей области науки.

Расширение ассортимента антиоксидантных лекарственных средств на основе отечественной растительной сырьевой базы является одной из актуальных задач современной фармации. Возможным решением данной задачи является внедрение в практику новых сборов и новых видов лекарственного растительного сырья уже изученных растений. Одним из таких видов являются листья боярышника кроваво-красного. Лекарственные препараты из листьев боярышника существуют на отечественном фармацевтическом рынке (www.grls.rosminzdrav.ru), однако нормативная документация на этот вид сырья отсутствует.

Таким образом, создание методологических подходов к разработке комплексных фитопрепаратов с антиоксидантной активностью для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной задачей.

Выполненный диссертантом анализ монографий и периодической литературы по теме диссертации показал, что научные публикации по вопросам разработки фитопрепаратов на основе природных антиоксидантов из лекарственных растений и многокомпонентных сборов практически отсутствуют, а отдельные проблемы рассматривали Ивашев М.Н., Плотников М.Б., работы которых не ставят целью

проведение ее комплексного анализа и не позволяют сформировать системно-целостное представление о проблеме исследования. Вместе с тем, современные условия предполагают разработку новых научных подходов к созданию новых фитопрепаратов.

Таким образом, недостаточная степень научной разработанности проблемы, несомненная практическая значимость для отечественной фармации и медицины обусловили выбор темы диссертационного исследования и определили его цель.

Научная новизна исследования. Диссертантом разработаны методологические подходы к созданию новых растительных средств на основе природных антиоксидантов для профилактики и комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Проведен фармакологический скрининг антиоксидантной активности 25 видов лекарственного растительного сырья и 145 различных сочетаний на их основе. Теоретически и экспериментально обоснованы составы двух новых сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК». Проведено комплексное фармакогностическое изучение сборов «Кардиофит-ИБС», «Ангиофит-НМК» и листьев боярышника кроваво-красного.

С использованием современных физико-химических методов анализа (ВЭТСХ, ГХ/МС, ВЭЖХ, ЯМР-, УФ- и ИК-спектроскопия) изучен компонентный состав биологически активных веществ листьев боярышника кроваво-красного и идентифицировано 70 соединений различной природы. С использованием колоночной хроматографии из листьев боярышника кроваво-красного выделено и с применением ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопии установлена структура 17 фенольных веществ. Впервые в листьях боярышника кроваво-красного обнаружены флавоноиды: изовитексин, физетин, дигидрокверцетин, нарингин, гесперидин; кофейная и хлорогеновая кислоты. В листьях боярышника кроваво-красного методом ВЭЖХ идентифицированы 5 флавоноидов, из которых впервые байкалеин. Методом ГХ/МС в листьях боярышника кроваво-красного впервые идентифицированы 6 веществ, 4 из них - соединения фенольной природы: кумаран, α -гидрохинон, пирокатехин и хинная кислота. Изучен компонентный состав эфирного масла листьев боярышника кроваво-красного, и идентифицировано 18 соединений. В липофильной фракции листьев боярышника кроваво-красного идентифицированы 19 веществ. Впервые методами ВЭЖХ и ГЖХ установлен состав полисахаридов листьев боярышника кроваво-красного.

Изучена динамика накопления основных групп БАВ листьев боярышника кроваво-красного в различные фазы вегетации растения, на основе результатов которой и определены сроки заготовки.

В сборах «Кардиофит-ИБС», «Ангиофит-НМК» и листьях боярышника кроваво-красного установлено содержание флавоноидов, органических кислот,

кумаринов, суммы дубильных соединений, сапонинов, аскорбиновой кислоты, полисахаридов, каротиноидов, эфирных масел, аминокислот, макро- и микроэлементов.

Изучены морфолого-анатомические признаки сборов «Кардиофит-ИБС», «Ангиофит-НМК» и листьев боярышника кроваво-красного и установлены диагностически-значимые признаки, которые предложены в качестве критерия стандартизации раздела «подлинность». При проведении микроскопического исследования листьев боярышника выявлены новые анатомо-диагностические признаки. Впервые проведено морфолого-анатомическое исследование черешка и прилистников боярышника кроваво-красного.

Изучена острая токсичность разработанных сборов, и листьев боярышника кроваво-красного, и установлено, что они относятся к 4 классу «Вещества малотоксичные». В ходе фармакологических исследований впервые установлены антиоксидантные, кардиотропные, антикоагулянтные, антиагрегантные, антигипоксические свойства сбора «Кардиофит-ИБС»; антиоксидантные, антикоагулянтные, антиагрегантные, антигипоксические свойства сбора «Ангиофит-НМК»; антиоксидантные, кардиотропные, антиаритмические свойства листьев боярышника кроваво-красного.

Исследованы оптимальные условия получения водных извлечений из сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК». Изучены оптимальные условия, и разработана технология получения жидких экстрактов из сборов «Кардиофит-ИБС», «Ангиофит-НМК». и густого экстракта из листьев боярышника кроваво-красного.

Приоритет и новизна исследований подтверждена тремя патентами: «Сбор лекарственных растений для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения» (патент № 2338550); «Сбор лекарственных растений для профилактики и лечения ишемической болезни сердца» (патент № 2416424); «Способ местного лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста с применением жевательного субстрата» (патент № 2521373).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов. Для решения поставленных задач автором осуществлен большой объем работы, включающий блок ботанических, химических, аналитических и фармакологических исследований.

Выводы, сформулированные в диссертации, аргументированы и логически вытекают из результатов многоуровневого анализа значительного объема выборок и результатов выполненных фармакогностических, технологических и фармакологических исследований.

Автором предложен, и экспериментально обоснован комплекс анатомо-морфологических признаков, позволяющий идентифицировать боярышника

кровоаво-красного лнстья и разработанные сборы. Результаты иллюстрированы оригинальными мнкрофотографиями.

Подтверждением актуальности и практической значимости диссертационной работы является, установленная автором биологическая активность сборов и экстракционных препаратов. Доказано, что, токсичность разработанных сборов и листьев боярышника кровоаво-красного относится к 4 классу «Вещества малотоксичные». В ходе фармакологических исследований впервые установлены антиоксидантные, кардиотропные, антикоагулянтные, антиагрегантные, антигипоксические свойства сбора «Кардиофит-ИБС»; антиоксидантные, антикоагулянтные, антиагрегантные, антигипоксические свойства сбора «Ангиофит-НМК»; антиоксидантные, кардиотропные, антиаритмические свойства листьев боярышника кровоаво-красного.

Диссертационная работа Хасановой С.Р. выполнена с использованием основных методов физического, химического и физико-химического анализа использованы методы БХ, ТСХ, ВЭТСХ, ВЭЖХ, ГЖХ, ЯМР-, УФ-, ИК-, хромато-масс-спектроскопии, спектрофотометрии, титриметрии, гравиметрии. Анатомические исследования проводились с применением микроскопов «Минимед-501» и «Микровизор» с вмонтированной цифровой камерой. Достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативной выборкой и данными статистической обработки.

Структура работы, ее характеристика

Диссертационная работа изложена на 362 страницах машинописного текста и состоит из введения, методологических основ, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, 6 экспериментальных глав, общих выводов, списка литературы и приложений. В работе содержатся 87 таблиц, 112 рисунков. Список цитируемой литературы включает 383 библиографических источников, из которых 113 на иностранных языках.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, определены цели и задачи исследования, показана научная и практическая значимость работы. Представлен, и обоснован сформулированный автором новый методологический подход к созданию и стандартизации растительных препаратов с антиоксидантной активностью на основе природных антиоксидантов.

В обзоре литературы отражено современное состояние данных по применению антиоксидантов и перспективах использования растительных препаратов с антиоксидантной активностью в терапии сердечно-сосудистых заболеваний; Показана перспективность и актуальность введения в научную медицину растений рода *Crataegus*, как потенциальных источников БАВ.

Во второй главе приведены материалы, и описаны методики качественного и количественного анализа, морфолого-анатомических и фармакологических исследований.

В третьей главе дана разработка методологической схемы, и приведено теоретическое и экспериментальное обоснование составов сборов.

В четвертой главе изложены результаты фармакогностического исследования листьев боярышника кроваво-красного, его морфолого-анатомическое исследование, выделение и установление структуры БАВ.

В пятой главе отражены результаты фармакогностического исследования сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит_НМК»: морфолого-анатомическое, фитохимическое исследование, в ходе которых установлены диагностически значимые признаки сборов для разработки показателей качества по их проявляемости;. В сборах установлены основные группы БАВ, обуславливающие фармакологическое действие, такие как, флавоноиды, кумарины, дубильные вещества, сапонины, аскорбиновая кислота, полисахариды, эфирные масла. Идентифицированы основные компоненты данных групп БАВ, рутин, кверцетин, кофейная, хлорогеновая кислоты, физетин, нарингенин, кумарин, гидрокумарин и др.

Шестая глава посвящена разработке методов стандартизации и нормативной документации на листья боярышника кроваво-красного и сборов «Кардиофит—ИБС» и «Ангиофит-НМК», в результате данных исследований диссертантом разработаны методики количественного определения флавоноидов в листьях боярышника кроваво-красного и сборах «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК», которые используются при оценке качества сырья и указанных сборов, и положены в основу НД.

В главе семь представлены результаты технологических исследований по разработке лекарственных форм на основе сборов и листьев боярышника кроваво-красного. Изучены оптимальные условия получения водных извлечений, разработана технология получения жидких экстрактов из сборов и густого экстракта листьев боярышника кроваво-красного.

Глава восемь отражает результаты фармакологических исследований по определению острой токсичности, биологических свойств и изучения антиоксидантной активности сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК», и листьев боярышника кроваво-красного.

Каждая глава заканчивается выводами, приложение включает проект ФС «Боярышника кроваво-красного листа», проекты ФСП на сборы «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК», «Жидкий экстракт сбора «Ангиофит-НМК», «Жидкий экстракт сбора «Кардиофит-ИБС», «Густой экстракт боярышника кроваво-красного листьев», «Инструкция по сбору и сушке листьев боярышника кроваво-красного», акты

внедрения и другие материалы, подтверждающие практическую значимость проведенных исследований.

Теоретическая значимость работы. Результаты проведенных исследований позволили диссертанту создать методологическую базу для совершенствования подходов к разработке новых растительных средств, а также расширить возможность целенаправленного поиска новых сырьевых источников получения эффективных отечественных антиоксидантных фитопрепаратов для использования в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Разработаны критерии подлинности и показатели качества сборов и листьев боярышника кроваво-красного, необходимые для их стандартизации.

Разработаны методики анализа: методика качественного анализа методом ТСХ, методика определения суммы флавоноидов в листьях боярышника кроваво-красного, сборах «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК»; методика качества сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК» по количественной оценке проявляемости анатомических диагностически-значимых признаков.

Проведенные исследования позволили обосновать возможность расширения ассортимента отечественной номенклатуры официального сырья боярышника кроваво-красного и сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК». Результаты фармакологических испытаний подтвердили целесообразность разработанных методологических подходов к созданию новых растительных лекарственных средств для профилактики и комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Практическая значимость. На основании проведенных исследований разработаны:

Проект фармакопейной статьи предприятия «Сбор «Кардиофит-ИБС»;

Проект фармакопейной статьи предприятия «Сбор «Ангиофит-НМК»;

Проект фармакопейной статьи предприятия «Жидкий экстракт из сбора «Кардиофит-ИБС»;

Проект фармакопейной статьи предприятия «Жидкий экстракт из сбора «Ангиофит-НМК»;

Проект фармакопейной статьи предприятия «Густой экстракт боярышника кроваво-красного листьев»;

Проект фармакопейной статьи предприятия «Боярышника кроваво-красного листа» (проходит экспертизу в ФГУ «НЦЭСМП» Минздрава России с целью включения в Государственную Фармакопею XIII издания);

Инструкция по сбору и сушке листьев боярышника кроваво-красного.

Результаты диссертации внедрены в работу ГКУЗ Республиканский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Республики Башкортостан, ООО «Травы Башкирии», ООО «Фитоцентр Гордеева», в

учебный процесс кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

Результаты исследований включены в монографии С.Р. Хасановой, Н.В. Кудашкиной [и др.] «Фитотерапия артериальной гипертензии» (2009), С.Р. Хасановой, Н.В. Кудашкиной [и др.] «Фитотерапия в гинекологии» (2008), С.Р. Хасановой, Н.В. Кудашкиной [и др.] «Фитотерапия инфекционных заболеваний» (2009), С.Р. Хасановой, Н.В. Кудашкиной [и др.] «Фитотерапия в урологии» (2011).

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Материал диссертации Хасановой Светланы Рашитовны изложен в традиционной для экспериментальных работ форме. Диссертация написана хорошим научным языком, результаты изложены логично, последовательно и обоснованно.

Являясь ценным научным трудом, работа Хасановой С. Р. однако не лишена недостатков. Считаю необходимым остановиться на некоторых из них:

1. В литературном обзоре, при отражении современного состояния по применению антиоксидантов, использованию растительных средств для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводятся литературные источники, время публикации которых имеет большую давность (более 30 лет).

2. В диссертации встречаются некорректные выражения, отдельные опечатки и стилистические погрешности (стр.12, 26, 29,33).

3. В проектах ФС на сборы, в разделе «Внешние признаки» , приводится описание составных компонентов сбора в цельном, а не измельченном виде, таких как листья земляники, трава пустырника, листья мяты перечной, трава золототысячника и др., хотя по определению сборы «представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного, лекарственного растительного сырья, к которым иногда добавляют соли, эфирные масла и другие вещества, используемые в качестве лекарственных средств»

4. Определялись ли УФ спектры для сборов и листьев боярышника кроваво-красного? Почему этот раздел отсутствует в разработанных ФС?

5. В состав сбора «Ангиофит-НМК» входит сильнодействующее сырье – трава барвинка малого, содержащая алкалоиды, чем обоснован выбор данного сырья и как осуществлялась дозировка?

6. Чем объясняется отсутствие в ФС показателя «Содержание экстрактивных веществ» ?

Выявленные замечания не снижают ценность и высокую общую оценку диссертационной работы, а некоторые являются дискуссионными, и найдут объяснение в ходе защиты.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств». Номер госрегистрации 01200507996.

Апробация работы осуществлена в виде докладов на международных, всероссийских, региональных конференциях, в них отражены основные положения и выводы диссертации. По результатам работы опубликовано 59 научных работ, в том числе в 21 статья в журналах, включенных в Перечень ВАК Министерства образования и науки РФ. Получены 3 патента на изобретение, изданы 4 монографии, подготовлены инструктивные письма, акты внедрения.

Теоретические положения исследования могут быть использованы для создания и стандартизации новых лекарственных растительных препаратов и для целенаправленного поиска новых сырьевых источников получения эффективных отечественных антиоксидантов.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования включают в себя такие направления, имеющие важное теоретическое и практическое значение: введение в отечественную номенклатуру растительного сырья листьев боярышника кроваво-красного, листьев боярышников других отечественных видов; листьев с цветками боярышника, сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК»; углубленное изучение их фармакологической активности и проведения доклинических и клинических испытаний.

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации, также как и диссертационная работа Хасановой С.Р. соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пунктам 2,3 и 6.

Заключение

Диссертационная работа Хасановой Светланы Рашитовны **«Экспериментально-теоретическое обоснование создания и стандартизации лекарственных растительных препаратов с антиоксидантной активностью»**, представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы современной фармакогнозии – изучение, стандартизация, расширение ассортимента лекарственного растительного сырья и сборов на его основе, разработка новых лекарственных растительных препаратов, и внедрение их в научную медицину.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, и достоверности полученных результатов диссертационная работа Хасановой Светланы Рашитовны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Хасанова Светлана

Рашитовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв обсужден на заседании кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академии» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 8 от 10 февраля 2016 г).

Заведующий кафедрой фармакогнозии

С курсом ботаники ГБОУ ВПО ПГФА,

Д.фарм.н., профессор  Валентина Дмитриевна Белоногова

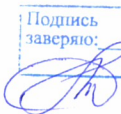
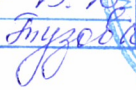
614990, г.Пермь, ул.Полевая, 2

Телефон: 8(342(-238-43-38)

Email:belonogovavd@yandex.ru

11 февраля 2016 г.

Подпись профессора В.Д.Белоноговой заверяю

Подпись
заверяю:  Белоноговой В.Д.
(нач. отдела кадров)  Тузова С.В.

