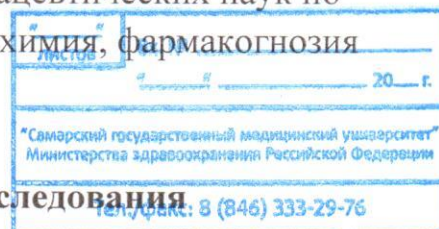


ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармакогнозии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, доцента **Гравель Ирины Валерьевны** по диссертации Латыповой Гузель Минулловны на тему «Экспериментально-теоретическое обоснование рационального использования растений рода *Primula* L. и рода *Humulus* L.», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия



Актуальность выполненного исследования

Увеличение потребности в эффективных и доступных фитопрепаратах обуславливает необходимость поиска экологически безопасных источников растительного сырья. Это возможно за счет рационального использования растительных ресурсов флоры России и расширения отечественной номенклатуры лекарственного растительного сырья с целью внедрения в практику малоизученных видов растений с достаточной сырьевой базой. С другой стороны, совершенствование технологии переработки сырья и комплексное использование весьма актуально для современной фармацевтической науки и практики.

Представители рода *Primula* L. и рода *Humulus* L., распространенные на территории РФ, широко культивируются, используются в медицинских целях и пищевой промышленности. Поэтому выбор их в качестве объектов исследования Латыповой Г.М. вполне обоснован. Соплодия хмеля обыкновенного входят в отечественную фармакопею и активно используются в фармацевтической и пищевой промышленности. Однако вопрос использования отходов хмелепроизводства не решен и имеет практическое значение. Первоцвет весенний является официальным источником получения лекарственных средств растительного происхождения в зарубежных странах, а препараты на его основе в нашей стране импортируются. Поэтому введение в отечественную номенклатуру официального импортозамещающего лекарственного растительного сырья растений рода первоцвет имеет социально-экономическое значение.

Таким образом, диссертационная работа Латыповой Г.М. посвящена актуальной проблеме фармации – расширению отечественной номенклатуры

лекарственного растительного сырья за счет оптимизации переработки сырья и возможности внедрения в медицинскую практику малоизученных видов растений, разработке современной нормативной документации на исследуемые виды сырья, обоснованию целесообразности создания лекарственных средств на их основе и разработке методов их стандартизации и разработке методологии исследований подобного рода.

**Новизна исследования и полученных результатов, степень
обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Диссертантом проведено комплексное фармакогностическое и фармакологическое изучение лекарственного растительного сырья представителей рода первоцвет и рода хмель с помощью современных методов анализа.

В ходе проведенного фитохимического исследования в изучаемых объектах идентифицировано 41 и выделено 30 веществ фенольной структуры, из них впервые в траве первоцвета весеннего – 10, в траве первоцвета крупночашечного – 23, в листьях хмеля обыкновенного – 18. Исследование проведено на высоком научном уровне с привлечением современных спектральных методов для установления структуры выделенных веществ (ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C – спектроскопии; корреляционной спектроскопии ЯМР ^1H – ^1H COSY, ^1H – ^{13}C HSQCED, HMBC, хромато-масс-спектроскопии). Определен качественный состав фенольных соединений, представленный флавоноидами, катехинами, кумаринами, фенилпропаноидами, простыми фенолами, стильбенами.

Разработаны методические приемы выделения индикаторных для рода первоцвет полиметоксилированных флавоноидов и разделения их на отдельные компоненты, в частности 3',4'-метилendioкси-5'-метоксифлавона. Вещество 3',4'-метилendioкси-5'-метоксифлавона предложено в качестве маркера для стандартизации надземной части первоцвета весеннего.

Автором впервые проведено сравнительное изучение содержания основных групп гидрофильных и липофильных БАВ близкородственных видов первоцветов. Впервые проведены: морфолого-анатомическое изучение травы первоцвета крупночашечного, сравнительный анализ морфологических и анатомических признаков надземных органов близкородственных видов первоцветов, анатомическое исследование поперечного среза черешка листа первоцвета весеннего методом петиолярной анатомии.

Впервые проведено сравнительное исследование состава основных групп гидрофильных и липофильных БАВ листьев и соплодий хмеля

обыкновенного. В листьях хмеля обыкновенного впервые идентифицированы специфичные для соплодий изофлавоноиды: генистин, генистеин, дайдзеин; стильбен ресвератрол; в эфирном масле – α -гумулен, α -кубебен, кариофиллен и α -кариофиллен. С использованием методов цифровой макро- и микроскопии впервые проведено комплексное морфолого-анатомическое изучение листьев хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов, определены диагностически значимые признаки.

В ходе изучения динамики накопления основных групп БАВ в зависимости от фазы вегетации сырья, определены сроки заготовки.

Разработаны методические подходы к стандартизации сырья первоцветов и листьев хмеля обыкновенного. Автором впервые разработаны технология получения густых экстрактов на основе травы первоцвета весеннего (ГЭТПВ) и листьев хмеля обыкновенного (ГЭЛХО), гранул на их основе, а также методы стандартизации. Определена специфическая фармакологическая активность.

Новизна исследований подтверждена патентами РФ на изобретение: «Средство растительного происхождения, обладающее антиоксидантной активностью»; «Антиоксидантное средство растительного происхождения»; «Способ лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с использованием экстракта травы первоцвета весеннего», «Новое природное вещество из травы первоцвета весеннего», «Применение густого экстракта травы первоцвета весеннего (*Primula veris* L.) в качестве гепатозащитного средства» (решение о выдаче патента на изобретение).

В диссертационной работе использованы методы физического, химического и физико-химического анализа: бумажной, тонкослойной, колоночной, высоко-эффективной жидкостной хроматографии, ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C -, УФ-, хромато-масс-спектрокопии, спектрофотометрии, титриметрии, гравиметрии, кондуктометрии. Анатомические исследования проводились с применением микроскопов «Биолам», «Минимед-501», «Axio Imager 1» («Carl Zeiss», Jena) с вмонтированной цифровой камерой «AxioCam MRc 5» с программным управлением.

Научные положения, выводы и рекомендации базируются на достаточном количестве экспериментальных исследований с использованием современных методов установления структуры выделенных соединений, подтверждается большим табличным и иллюстративным материалом. Статистическая обработка результатов проводилась согласно требованиям ГФ XI с помощью программы «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 8.0». Разработанные методики количественного определения содержания суммы флавоноидов в траве первоцветов и листьев

хмеля обыкновенного, кислоты аскорбиновой в траве первоцветов валидированы.

Поставленные диссертантом задачи полностью решены, выводы и рекомендации являются обоснованными и полностью соответствуют содержанию работы.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации,
возможные конкретные пути их использования**

Результаты проведенных Латыповой Г.М. исследований доказали перспективность введения в отечественную номенклатуру новых видов растительного сырья – травы первоцветов весеннего, первоцвета крупночашечного и листьев хмеля обыкновенного.

На основе проведенных исследований разработаны и утверждены ТУ «Трава первоцвета весеннего» № 9700-014-26795008-2005 (ООО «Травы Башкирии», г. Уфа); подготовлен проект ФС «Первоцвета листья» для включения в Государственную Фармакопею XII изд. (проходит экспертизу в ФГУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России); разработан проект ФСП «Хмеля обыкновенного листья» (согласован с ОАО «Агрофирма «Ресурсы», г. Чебоксары).

Разработанные методики анализа сырья внедрены в работу ОКК ООО «Травы Башкирии», ГБУЗ «Республиканский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», ОАО «Агрофирма «Ресурсы».

Разработана технология получения густых экстрактов из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного, гранул на их основе, определены показатели качества и методы стандартизации, отвечающие принципам унификации, предъявляемым к современному фармацевтическому анализу.

Результаты диссертационного исследования Латыповой Г.М. используются в учебных процессах на кафедрах: фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии Башкирского государственного медицинского университета; фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета; фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета.

Результаты проведенного диссертационного исследования представляют интерес для совершенствования учебного процесса по курсу «Фармакогнозия», для выполнения научных исследований ЛРС, содержащих фенольные соединения, сапонины, терпеноиды. Разработки Латыповой Г.М.

могут быть использованы в работе центров сертификации и контроля качества лекарственных средств.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 216 отечественных и 132 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 72 таблицами и 55 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, методология и методы исследований, изложены положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробация результатов.

Глава 1 содержит аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы современного состояния исследований растений рода первоцвет и рода хмель. В нем обобщены и систематизированы сведения по изучению химического состава растений, фармакологической активности, применению в медицинской практике.

В главе 2 представлена характеристика объектов и методов исследования. Приведены методы морфолого-анатомического анализа сырья, физического, химического, физико-химического анализа, а также методы стандартизации сырья и токсико-фармакологических исследований.

Глава 3 посвящена исследованию химического состава, выделению, идентификации основных групп БАВ представителей рода первоцвет и рода хмель, сравнительному изучению состава основных групп БАВ растений рода первоцвет, дикорастущего вида и культивируемых сортов хмеля обыкновенного.

В главе 4 обсуждаются результаты сравнительного морфолого-анатомического изучения сырья первоцвета весеннего и первоцвета крупночашечного, ресурсные исследования первоцвета крупночашечного в Республике Башкортостан, морфолого-анатомического изучения цельного, измельченного и порошкового сырья листьев хмеля обыкновенного культивируемых сортов и дикорастущего вида, определены основные диагностические признаки.

Глава 5 посвящена стандартизации и разработке нормативной документации на сырье первоцвета весеннего и хмеля обыкновенного. Изложены результаты по разработке методик качественного и

количественного определения суммы флавоноидов, кислоты аскорбиновой, установлению числовых показателей качества и сроков годности травы первоцвета весеннего; качественное и количественное определение суммы флавоноидов, производных ацилфлороглюцидов, установлению числовых показателей качества и сроков годности листьев хмеля обыкновенного.

Глава 6 включает результаты экспериментального обоснования рационального использования сырья первоцвета весеннего и хмеля обыкновенного, разработке технологии и стандартизации густых экстрактов из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного, лекарственных форм (гранул) на их основе. Изучены фармакологические свойства разработанных препаратов (антигипоксантажное, антиоксидантное, ангиопротекторное, эндотелиопротекторное, ноотропное действия, влияние на ЦНС). В приложении вынесены основные документы, подтверждающие внедрение результатов диссертационной работы и некоторые иллюстрационные материалы.

По теме диссертации опубликовано 61 печатная работа (из них 28 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России), оформлено 5 патентов РФ на изобретение, 1 монография, 1 учебно-методическое пособие, рекомендованное УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, 1 методические рекомендации МЗ РБ.

Данные диссертации используются в практической работе ООО «Травы Башкирии», ОАО «Агрофирма «Ресурсы», ГБУЗ «Республиканский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», а также в учебном процессе на кафедрах фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии Башкирского государственного медицинского университета; фармакогнозии и ботаники Курского государственного медицинского университета; фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета.

Полученные автором результаты можно использовать в учебном процессе в образовательных учреждениях высшего и среднего профессионального образования, на фармацевтических предприятиях, занимающихся производством фитопрепаратов.

Вопросы и замечания:

1. Почему в качестве объектов исследования выбраны именно рода Первоцвет и Хмель и в чем принципиальные различия методических подходов к изучению этих объектов?
2. Каков минеральный состав исследованных видов сырья, данные в диссертации отсутствуют.

3. Считаю, что выводы к 3 главе слишком объемные, целесообразно было сделать более лаконичные формулировки, выводы к главе 4 – более конкретизировать.
4. Из текста диссертации не ясно, разработаны ли методические рекомендации по заготовке сырья видов первоцвета и хмеля?
5. Почему в описании внешних признаков сырья листьев хмеля обыкновенного приводится описание стеблей?
6. Автором указано, что проведены исследования содержания радионуклидов, но фактические данные в работе отсутствуют.
7. В работе допущены неудачные выражения, опечатки, повторы.

Указанные замечания не носят принципиального характера, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности большой и актуальной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации и, также как и диссертационная работа *Латыповой Гузель Минулловны*, полностью соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа *Латыповой Гузель Минулловны* на тему: «Экспериментально-теоретическое обоснование рационального использования растений рода *Primula* L. и рода *Humulus* L.», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной проблемы современной фармации по рациональному использованию отечественной базы лекарственного растительного сырья и введению в медицинскую практику новых перспективных видов лекарственных растений как источников получения фитопрепаратов.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Латыповой Гузель Минулловны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским

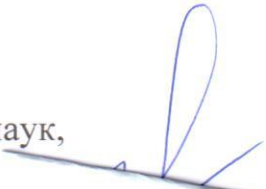
диссертациям, а ее автор – Латыпова Гузель Минулловна – заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

профессор кафедры фармакогнозии
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М.Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

тел. 8(499)248-05-53,
e-mail: rectorat@mma.ru

доктор фармацевтических наук,
доцент



Гравель Ирина Валерьевна

29 апреля 2015 г.