



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
**«Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»
(ФГБНУ ВИЛАР)**

117216, Москва, ул. Грина, 7

Тел. (495) 388-55-09

Факс (495) 712-09-18

e-mail: vilarnii@mail.ru

www.vilarnii.ru

От 30.09.2015 г. № 57619/26

на № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» о научно-практической ценности 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 проблемы.

Поиск, разработка лекарственных средств растительного происхождения и одновременно расширение номенклатуры лекарственного растительного сырья. Наряду с этим совершенствование контроля качества фитопрепаратов и ЛРС в рамках унификации и гармонизации с требованиями зарубежных фармакопей является актуальной проблемой. Как известно перспективными для изучения являются дикорастущие и культивируемые растения, применяемые в медицинской практике и пищевой

промышленности. В диссертационной работе Латыповой Гузель Минулловны проблема расширения сырьевой базы лекарственного растительного сырья РФ рассматривается на примере представителей растений рода *Primula* L. и рода *Humulus* L. с позиции рационального природопользования и ресурсосберегающих технологий. Необходимо отметить, что первоцвет весенний (*Primula veris* L.) и первоцвет высокий (*Primula elatior* (L.) Hill) являются официальными источниками лекарственного растительного сырья, входят в Европейскую, Немецкую и др. фармакопеи, в то время как в РФ растения рода первоцвет не включены в Государственную фармакопею. Поэтому химические, технологические, фармакологические исследования представителей данного рода являются актуальными. Хмель обыкновенный входит в отечественную фармакопею, в связи с этим проблемы комплексного использования растения и совершенствования подходов к его стандартизации.

В связи с этим исследование сырья вышеназванных видов растений будет способствовать расширению номенклатуры ЛРС для отечественной фармации, в том числе индустриального сектора, что согласуется с федеральной целевой программой «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г.».

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств» (государственная регистрация № 01200707996).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Результаты проведенных фармакогностических, химических, технологических, фармакологических исследований теоретически обосновывают и экспериментально доказывают целесообразность

рационального использования представителей рода первоцвет и рода хмель в качестве источников лекарственного растительного сырья.

Используя различные методы хроматографии (бумажной (БХ), тонкослойной (ТСХ), ВЭЖХ, хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) в исследуемых растениях идентифицировано 41 фенольное соединение, из них впервые в траве первоцвета весеннего – 10, в траве первоцвета крупночашечного – 23, в листьях хмеля обыкновенного – 18. Выделено 30 веществ фенольной природы и 1 – из группы стероидов. Структуру выделенных веществ определяли с использованием методов ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C – спектроскопии; корреляционной спектроскопии ЯМР ^1H – ^1H COSY, ^1H – ^{13}C HSQCED, HMBC, хромато-масс-спектрометрии. Установлено, что в состав фенольных соединений входят флавоноидные соединения, в том числе полиметоксилированные флавоны и изофлавоноиды, простые фенолы, дубильные вещества, кумарины, фенилпропаноиды, представленные гидроксикоричными кислотами, стильбены (ресвератрол). Результаты исследований показали, что общим и доминирующим флавоноидным соединением среди исследуемых видов растений, имеющих значение для целей стандартизации, является рутин. Применение 3',4'-метилendioкси-5'-метоксифлавона в качестве маркера для стандартизации надземной части первоцвета весеннего позволит расширить перечень специфических веществ-маркеров для стандартизации ЛРС.

В плане препаративного изучения заслуживает внимание разработанные автором методические приемы выделения специфических для рода первоцвет полиметоксилированных флавоноидов и разделения их на отдельные компоненты.

Впервые проведено сравнительное изучение содержания основных групп БАВ близкородственных видов первоцветов. Методами ТСХ, УФ-спектроскопии исследован состав тритерпеновых сапонинов, впервые идентифицирована урсоловая кислота, определено ее количественное содержание. Проведен сравнительный анализ состава липофильных

(полиметоксилированных флавоноидов, производных жирных кислот) и гидрофильных соединений (органических и аминокислот).

В результате впервые проведенного методами цифровой макро- и микроскопии сравнительного морфолого-анатомического изучения травы первоцветов весеннего и крупночашечного, определены диагностически значимые признаки.

Проведено сравнительное исследование состава основных групп 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.

Впервые проведено комплексное морфолого-анатомическое изучение листьев хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов с использованием методов цифровой макро- и микроскопии. Определены диагностически значимые признаки.

Изучена динамика накопления основных групп БАВ в зависимости от фазы вегетации сырья, определены сроки заготовки.

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. Установлено, что разработанные фитопрепараты являются практически нетоксичными веществами, обладают антиоксидантным, антигипоксантным, ангиопротекторным, эндотелипротекторным действиями.

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).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается адекватностью выбора методов исследования, большим фактическим материалом по фитохимическому, морфолого-анатомическому, товароведческому, технологическому, фармакологическому исследованию растений рода первоцвет и рода хмель, статистической обработкой аналитических и фармакологических данных. Полученные результаты позволили автору сделать ряд научных выводов, имеющих важное теоретическое и практическое значение для развития фармакогнозии и фармации в целом.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенных исследований соответствуют пунктам 2,3 и 6 паспорта специальности.

Основные положения диссертационного исследования доложены на ряде Всероссийских, региональных конференций и конгрессов различного уровня.

По теме диссертации опубликовано 61 печатная работа (из них 28 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России), получены 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.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Полученные диссертантом результаты фармакогностического и фармакологического исследования представителей рода первоцвет и рода

хмель имеют несомненное научно-практическое значение в области фармацевтической химии, фармакогнозии.

Доказана перспективность введения в отечественную номенклатуру официального растительного сырья – травы первоцветов весеннего и крупночашечного, листьев хмеля обыкновенного, что существенно расширит сырьевую базу лекарственного растительного сырья РФ.

Результаты исследований химического состава представителей рода первоцвет и рода хмель добавляют данные о содержании в них БАВ.

Доказана перспективность комплексного использования хмеля обыкновенного дикорастущего вида и культивируемых сортов, что позволит оптимизировать процесс переработки сырья.

Разработаны и апробированы методики анализа: содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин для травы первоцвета весеннего, листьев хмеля обыкновенного; содержание кислоты аскорбиновой для травы первоцвета весеннего; содержание ацилфлороглюцидов в листьях хмеля обыкновенного.

Результаты проведенного исследования позволяют усовершенствовать существующую нормативную документацию на листья первоцвета весеннего (ГОСТ 3166-76). Предложена стандартизация цельного, измельченного и порошоканного сырья травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного.

Впервые установлены макро- и микродиагностические признаки для определения подлинности цельного, измельченного и порошоканного сырья, включенные в проекты фармакопейных статей.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Основные результаты диссертации, практические рекомендации, сформулированные выводы и положения рекомендуется внедрять в практическую работу региональных Центров сертификации и контроля качества лекарственных средств, а также в работу фармацевтических предприятий, специализирующихся на переработке лекарственного

растительного сырья. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе медицинских и фармацевтических вузов по дисциплинам «фармакогнозия», «фармацевтическая химия».

В настоящее время результаты диссертационных исследований Латыповой Г.М. используются 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, а также в работе ГБУЗ «Республиканский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», ООО «Травы Башкирии», ОАО «Агрофирма «Ресурсы» (приложенные к диссертации акты внедрения).

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать организациям и подразделениям, занимающимся научными исследованиями (академическая, отраслевая и вузовская наука) по проблеме изучения лекарственных растений и химии природных соединений, для проведения научных исследований видов ЛРС, содержащих фенольные соединения, сапонины, терпеноиды.

Оценивая работу, хотелось бы отметить целостность работы и последовательность проводимых исследований, написана хорошим литературным и профессиональным языком, результаты изложены логично, последовательно, обоснованно, и в целом оставляет приятное впечатление.

При общей положительной оценке диссертационной работы считаем целесообразным высказать ряд замечаний и рекомендаций:

1. Наряду с углубленным изучением исследуемых растений недостаточно полно проведено химическое исследование густых экстрактов из травы первоцвета весеннего и листьев хмеля обыкновенного.

2. При анализе химического состава сырья методом ВЭЖХ с использованием стандартных образцов дана качественная оценка компонентного состава органических кислот и веществ фенольной природы, в ходе анализа на наш взгляд вполне достижимым является оценка содержания этих веществ.
3. В таблицах 68, 69 по изучению фармакологической активности разработанных экстрактов не указано количество животных в группах.
4. В будущем рекомендуем разработать проект фармакопейной статьи на корневища с корнями первоцвета весеннего.
5. В списке литературы приведено ограниченное количество работ автора.

Тем не менее, высказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности представленной работы.

Заключение.

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, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной проблеме, результаты которой имеют существенное значение для современной фармацевтической химии и фармакогнозии.

В исследованиях Латыповой Гузель Минулловны решена важная практическая проблема фармации – расширение отечественной номенклатуры лекарственного растительного сырья, совершенствование имеющейся и разработка нормативной документации на новые виды лекарственного растительного сырья.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов 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. Автор – Латыпова Гузель Минулловна – заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании секции Ученого совета по поиску биологически активных веществ, технологии получения лекарств, фармацевтической химии, фармакогнозии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (протокол № 3 от «13» марта 2015 г.).

Главный научный сотрудник отдела
стандартизации и сертификации
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Всероссийский
научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»,
доктор фармацевтических наук,
профессор

Даргаева Тамара Дарижаповна

Подпись доктора фармацевтических наук,
профессора Т.Д. Даргаевой заверяю
заведующая отделом кадров

Силаева Тамара Григорьевна