

## ОТЗЫВ

официального оппонента *профессора кафедры физической химии и хроматографии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»*, доктора химических наук, профессора **Булановой Анджелы Владимировны** по диссертации *Азнагуловой Анастасии Викторовны* на тему: «Фармакогностическое исследование одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.)», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

### 1. Актуальность выполненного исследования

В настоящее время в официальной медицине возрастает спрос на эффективные и безопасные лекарственные средства с широким спектром фармакологической активности. При этом значительную часть современного ассортимента лекарственных средств представляют препараты на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС). ЛРС является богатым источником биологически активных соединений (БАС), кроме того отличается мягким наступлением фармакологического эффекта. Согласно современным требованиям ЛРС, используемое в производстве лекарственных средств должно подвергаться обязательной химической стандартизации, а для введения в фармакопею нового вида ЛРС для него должны быть разработаны методики качественного анализа и параметры количественного определения БАС. Данная проблема в полной мере относится к представителю семейства *Asteraceae* – одуванчику лекарственному (*Taraxacum officinale* Wigg.). В настоящее время в официальной фармацевтической практике используются корни одуванчика лекарственного (ГФ СССР XI издания, ст. 69). Корни одуванчика входят в состав желудочных и аппетитных сборов в качестве компонентов, стимулирующих работу пищеварительных желез. Данный эффект обусловлен наличием в водном извлечении из корней одуванчика лекарственного горечей. Однако, несмотря на использование подземной части и широкое распространение одуванчика лекарственного, его надземная часть в официальной медицине Российской Федерации применения не находит. Трава одуванчика лекарственного применяется за рубежом в качестве диуретического, противовоспалительного, желчегонного средства. В зарубежных фармакопеях описаны методики, позволяющие проводить стандартизацию данного вида ЛРС, однако некоторые из них не дают представления о содержании отдельных групп БАС (определение суммы экстрактивных веществ), в других используются вещества-стандарты, не являющиеся специфичными для исследуемого вида ЛРС (использование рутина и хлорогеновой кислоты в тонкослойной хроматографии). Важным аспектом стандартизации ЛРС является морфолого-анатомический анализ, в том числе, в

« 6 » ЛИСТОВ	Вх. № « 22 » 04 2016 г.
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76	

сравнении с возможными примесными видами. Таким образом, актуальной является разработка подходов к стандартизации нового вида лекарственного растительного сырья – травы одуванчика лекарственного – с использованием современных инструментальных методов анализа. Актуальность работы определяет также обоснование состава и способов получения лекарственных препаратов на основе травы одуванчика лекарственного и адаптация методик стандартизации сырья для анализа препаратов на его основе.

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

В ходе проведенных фармакогностических исследований диссертантом выделено из травы одуванчика лекарственного 8 индивидуальных соединений. Из них 2 – кафтаровая кислота и трицин – впервые выделены в форме индивидуальных соединений из травы одуванчика лекарственного и охарактеризованы с точки зрения физико-химических и спектральных свойств. Также выделены и идентифицированы флавоноиды лютеолин, лютеолин-7-О-рамнозилглюкозид, цинарозид, фенилпропаноиды хлорогеновая кислота и кофейная кислота, тритерпеновый сапонин таракастерин.

Результаты фитохимического исследования травы одуванчика лекарственного были положены в основу методик качественного и количественного анализа данного вида сырья. Так, качественное определение сырья рекомендуется проводить методом тонкослойной хроматографии с использованием в качестве веществ-стандартов цинарозид и хлорогеновую кислоту, с помощью которых определяется доминирующий фенилпропаноид – кафтаровая кислота – и флавоноид цинарозид. Разработана методика качественного анализа методом спектроскопии. Количественное определение содержания БАС фенольной природы рекомендуется проводить методом прямой спектрофотометрии с пересчетом содержания на хлорогеновую кислоту при аналитической длине волны 330 нм.

В рамках диссертационной работы Азнагуловой А.В. проведено микроскопическое исследование травы одуванчика лекарственного в сравнении с возможными примесными видами – травой одуванчика позднего и цикория обыкновенного. Разработанные подходы к стандартизации нового вида ЛРС включены в проект фармакопейной статьи «Одуванчика лекарственного трава».

На основе нового вида ЛРС автором разработаны состав и способ получения лекарственных препаратов: «Одуванчика лекарственного травы настойки» и «Одуванчика лекарственного травы сиропа». Предложены методики стандартизации настойки и сиропа с использованием методов ТСХ и спектроскопии с учетом подходов к стандартизации исходного сырья. В рамках определения специфической фармакологической активности выявлен диуретический эффект настойки травы одуванчика лекарственного на 70%

спирте этиловом и изучена противомикробная активность препаратов на основе изучаемого вида ЛРС.

При выполнении диссертационной работы использовались хроматографические методы (тонкослойная, колоночная хроматография), спектральные методы: УФ-спектроскопия (спектрофотометры Specord 40, СФ-2000),  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопия («Bruker AM 300» (300 МГц)), масс-спектрометрия (масс-спектрометр «Kratos MS-30»), химические и технологические методы, а также методы определения фармакологической и противомикробной активности.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIII издания.

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

Результаты проведенных исследований позволяют осуществлять стандартизацию нового вида ЛРС и препаратов на его основе с использованием современных методов анализа. Кроме того, разработанные методики позволяют с высокой точностью определять целевой вид сырья и степень его качества.

Разработанные методики качественного и количественного анализа травы одуванчика лекарственного были включены в проект фармакопейной статьи «Одуванчика лекарственного трава», направленный в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» для включения в дополнения к Государственной Фармакопее Российской Федерации XIII издания. Обоснованы состав и способ получения настойки и сиропа на основе травы одуванчика лекарственного, определены показатели качества и методы их оценки, отвечающие требованиям к анализу современных лекарственных препаратов.

Результаты диссертационных исследований используются в производственном процессе в ЗАО «Самаралектравы» и в работе ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», а также в учебных процессах на кафедрах: фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии; химии фармацевтического факультета; фармацевтической технологии; управления и экономики фармации ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Полученные результаты диссертационного исследования представляют интерес для совершенствования учебного процесса по курсам «Фармацевтическая химия», «Фармакогнозия» в рамках изучения и стандартизации ЛРС и фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды и флавоноиды. Кроме того, результаты проведенных исследований могут использоваться в дальнейшем фармакогностическом изучении одуванчика лекарственного.

#### **4. Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и библиографического списка, представленного 117 отечественными и 46 зарубежными источниками. Работа проиллюстрирована 61 рисунком и 16 таблицами.

Во введении приведено обоснование актуальности темы, поставлена цель и определены задачи исследования, описана новизна, теоретическая и практическая значимость проведенных исследований, перечислены положения, выносимые на защиту.

В главе 1 описан обзор имеющихся в литературе данных отечественных и зарубежных исследователей по изучаемому вопросу. В главе приводятся данные по химическому составу надземной и подземной части одуванчика лекарственного, особенностям качественного и количественного анализа сырья, фармакологическому эффекту и особенностям применения одуванчика лекарственного.

Глава 2 включает в себя описание объектов исследования (сырье, препараты) и методов исследования (микроскопические, химические, физико-химические и др.).

Глава 3 описывает микроскопические особенности травы одуванчика лекарственного в цельном виде и форме порошка. Проведен сравнительный морфолого-анатомический анализ целевого вида сырья (травы одуванчика лекарственного) и возможных примесных видов (травы одуванчика позднего, травы цикория обыкновенного).

Глава 4 посвящена результатам фитохимического исследования травы одуванчика лекарственного. В главе описывается процесс выделения, очистки и определения структуры индивидуальных биологически активных веществ. Приведены формулы и физико-химические характеристики соединений, выделенных в индивидуальной форме.

В главе 5 описывается вопрос разработки методик качественного и количественного анализа травы одуванчика лекарственного на основании результатов фитохимического исследования. Предложены методики стандартизации методом ТСХ и спектроскопии, разработана методика определения суммы фенольных веществ в пересчете на хлорогеновую кислоту методом прямой спектрофотометрии. Определена динамика накопления веществ фенольной природы в траве одуванчика лекарственного в зависимости от времени сбора сырья. Проведено предварительное фитохимическое исследование возможного примесного вида – травы одуванчика позднего.

В главе 6 приведены результаты разработки лекарственных препаратов на основе травы одуванчика лекарственного. Для настойки и сиропа травы одуванчика лекарственного разработаны методики стандартизации, основанные на подходах к стандартизации исходного ЛРС. Определена диуретическая активность настоя и настоек травы одуванчика лекарственного, обнаружен противомикробный эффект.

В приложения вынесены микрофотоснимки травы одуванчика позднего и травы цикория обыкновенного, таблица сравнительных признаков травы одуванчика лекарственного и цикория обыкновенного, акты внедрения, патент РФ на изобретение «Сироп одуванчика лекарственного», проект фармакопейной статьи «Одуванчика лекарственного трава».

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них - 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлен 1 патент РФ на изобретение.

Данные диссертации используются в практической работе ЗАО «Самаралектравы», ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», а также в учебном процессе на кафедрах фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, фармацевтической технологии, управления и экономики фармации, химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Полученные автором результаты можно использовать в работе профильных кафедр высших учебных заведений, в работе фармацевтических предприятий, деятельность которых предусматривает анализ качества различных вида ЛРС или создание лекарственных препаратов на растительной основе.

При общей положительной оценке диссертационной работы Азнагуловой А.В. возникли следующие вопросы и замечания:

1. Разделение водных и водно-спиртовых экстрактов на фракции проводили методами ТСХ и колоночной хроматографии. Было бы целесообразно подробнее описать пробоподготовку и привести хроматограммы, полученные методом колоночной хроматографии.

2. Было бы интересно полученные методом колоночной хроматографии фракции проанализировать на жидкостном хроматографе и сравнить с удерживанием стандартов.

3. На рис.3 автореферата (рис. 49 и 50 диссертации) приведены УФ-спектры экстракта из травы одуванчика и кафтаровой кислоты. Думаю, что спектр травы одуванчика отражает общее содержание флавоноидов, а не только кафтаровой кислоты, как это следует из рисунка.

4. Формула определения суммы веществ фенольной природы, приведенная на стр. 17 автореферата, неудачно изображена.

#### ***5. 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 Азнагуловой Анастасии Викторовны, полностью соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### **6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения**

Таким образом, диссертационная работа Азнагуловой Анастасии Викторовны на тему: «Фармакогностическое исследование одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.)», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармацевтической химии и фармакогнозии по разработке подходов к стандартизации новых видов лекарственного растительного сырья, выделению биологически активных веществ, сравнительному анализу целевого и примесного сырья.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Азнагуловой Анастасии Викторовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

#### **Официальный оппонент**

Профессор кафедры физической химии и хроматографии  
федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования «Самарский национальный исследовательский  
университет имени академика С.П. Королева»  
443011, г. Самара, ул. Академика Павлова, 1,  
(846) 334-54-02,  
e-mail: bulanova@samsu.ru  
доктор химических наук,  
профессор,  
02.00.20 – хроматография *А. Буланова* Буланова Анджела Владимировна

Подпись Булановой А.В. заверяю  
Ученый секретарь

Кузьмичев В.С.

«20» апреля 2016 г.



*Смотреть оригинал 22.04.2016* *В.С.*