

ОТЗЫВ

официального оппонента *профессора кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Пупыкиной Киры Александровны* 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

Одной из актуальных задач современной фармакогнозии является решение проблемы комплексного использования растительных ресурсов. Для одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.) решение данной проблемы является важным, так как, несмотря на широкое распространение данного растения на территории Российской Федерации, в качестве лекарственного растительного сырья в России описаны только корни одуванчика лекарственного. Надземная часть, представляющая значительную часть фитомассы растения, в отечественной медицинской практике не используется. В то же время, за рубежом имеется нормативная документация на сырье «Одуванчика трава». За рубежом трава одуванчика лекарственного используется в качестве диуретического, противовоспалительного, желчегонного и иммуномодулирующего средства. В Фармакопее Китайской Народной Республики, Европейской Фармакопее и других описаны подходы к стандартизации данного вида лекарственного растительного сырья (ЛРС). Однако следует отметить, что представленные методики анализа не всегда позволяют определить специфические биологически активные соединения исследуемого растения. Так, используемые в Европейской Фармакопее для анализа травы одуванчика лекарственного рутин и хлорогеновая кислота, приводятся в качестве веществ-стандартов для цветков боярышника, травы мелиссы лекарственной, цветков календулы лекарственной и др. Кроме того, согласно имеющимся в РФ требованиям к нормативной документации на лекарственное растительное сырье, в фармакопейной статье должны быть представлены морфолого-анатомические признаки исследуемого вида ЛРС, проиллюстрированные фотографиями. В Европейской Фармакопее для травы одуванчика лекарственного приведены схематичные рисунки, а в Китайской Фармакопее присутствует лишь описание микроскопических признаков.

Создание нормативной документации на траву одуванчика лекарственного позволит использовать данный новый вид ЛРС в качестве источника фитопрепаратов, обладающих широким спектром фармакологической активности.

« 6 »	Вх. №	712
ЛИСТОВ	« 6 »	05 20/19.
Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации		
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76		

Таким образом, диссертационная работа Азнагуловой А.В. направлена на решение актуальных задач современной фармакогнозии, связанных с внедрением ресурсосберегающих технологий в рамках комплексного использования растительного сырья, а также связанных с решением вопросов стандартизации ЛРС, с обоснованием целесообразности создания отечественных лекарственных препаратов на основе ЛРС и с разработкой подходов к их стандартизации, отвечающих требованиям гармонизации, предъявляемым к современному фармацевтическому анализу.

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

В рамках диссертационной работы диссертантом проведено морфолого-анатомическое исследование травы одуванчика лекарственного в цельном и измельченном виде. Определены характерные микроскопические особенности, позволяющие отличать исследуемый вид ЛРС от возможных примесных видов, обладающих сходными морфологическими характеристиками и близкими ареалами произрастания (трава одуванчика позднего, трава цикория обыкновенного).

В результате фитохимического исследования из надземной части одуванчика лекарственного впервые выделен фенилпропаноид кафтаровая кислота и флавоноид трицин. Также в форме индивидуальных соединений выделены впервые в Российской Федерации известные для травы одуванчика лекарственного соединения: фенилпропаноиды хлорогеновая и кофейная кислота, флавоноиды лютеолин, лютеолин-7-О-рамнозилглюкозид, цинарозид, тритерпеновый сапонин тараксастерин.

На основании полученных данных о фитохимическом составе травы одуванчика лекарственного разработаны методические и методологические подходы к стандартизации травы одуванчика лекарственного, согласно которым количественную оценку содержания веществ фенольной природы проводят методом прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту при длине волны 330 нм. Качественный анализ травы одуванчика лекарственного проводят методом тонкослойной хроматографии, определяя доминирующий фенилпропаноид – кафтаровую кислоту и флавоноид цинарозид, а также методом спектроскопии, анализируя водно-спиртовое извлечение из данного вида ЛРС. Разработанные методики были включены в проект нормативной документации на новый вид лекарственного растительного сырья «Одуванчика лекарственного трава».

Автором проведено исследование по обоснованию состава и способа получения лекарственных препаратов на основе нового вида растительного сырья, а именно: «Одуванчика лекарственного травы настойки» и «Одуванчика лекарственного травы сиропа». Разработаны подходы к стандартизации разработанных лекарственных препаратов с использованием методов ТСХ,

спектроскопии, учитывающие современные требования унификации в ряду «сырье – субстанция - препарат».

Для разработанных лекарственных препаратов определена диуретическая и калийсберегающая активность, а также противомикробный эффект.

Диссертационная работа выполнена с использованием фармакогностических, химических, технологических, хроматографических методов (тонкослойная, колоночная хроматография), спектральных методов (УФ-спектроскопия, ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия), а также методов исследования специфической фармакологической и противомикробной активности. Установление структуры выделенных соединений осуществляли с помощью УФ-спектроскопии (спектрофотометры Spеcord 40, СФ-2000), ЯМР-спектроскопии (спектрометр «Bruker AM 300» (300 МГц)), масс-спектрометрии (масс-спектрометр «Kratos MS-30»). Химических превращений, а также ТСХ и непосредственным сравнением с достоверно известными образцами веществ.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных. Статистическая обработка экспериментальных данных исследований ($P=95\%$) проведена с помощью программ Microsoft Excel с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата и определением ошибки единичного определения в соответствии с требованиями ГФ РФ XIII издания.

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

Результаты диссертационных исследований Азнагуловой А.В. позволяют осуществлять комплексную переработку фитомассы одуванчика лекарственного. В результате проведенных исследований разработан проект фармакопейной статьи «Одуванчика лекарственного трава», направленный в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» для включения в дополнения к Государственной Фармакопее РФ XIII издания.

На основе результатов исследования разработаны методики качественного и количественного анализа веществ фенольной природы в траве одуванчика лекарственного. Предложены состав, способ получения лекарственных препаратов на основе одуванчика лекарственного: «Одуванчика лекарственного травы настойка» и «Одуванчика лекарственного травы сироп», определены показатели качества и методы их оценки, отвечающие принципам унификации, предъявляемым к современному фармацевтическому анализу.

Результаты диссертационных исследований используются 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; ЗАО «Самаралектравы»; ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области».

Полученные результаты диссертационного исследования представляют интерес для совершенствования учебного процесса по курсу «Фармакогнозия», а также применимы для проведения научных исследований по видам ЛРС, содержащих фенилпропаноиды и флавоноиды.

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и библиографического указателя, включающего 117 отечественных и 46 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 61 рисунком.

Во введении обоснована актуальность темы, поставлены цель и задачи, отмечена новизна, теоретическая и практическая значимость проведенных исследований, перечислены положения, выносимые на защиту. Глава 1 посвящена обзору имеющихся литературных данных по исследуемому вопросу. В данной главе систематизированы данные по химическому составу, особенностям стандартизации, фармакологическому эффекту одуванчика лекарственного. В главе 2 описаны объекты и методы исследования (микроскопические, химические, физико-химические и др.). Глава 3 посвящена описанию морфолого-анатомических особенностей травы одуванчика лекарственного в цельном виде и форме порошка. Описаны характерные признаки, позволяющие отличить целевой вид сырья от возможных примесных видов (травы одуванчика позднего, травы цикория обыкновенного). В главе 4 описаны результаты фитохимического исследования травы одуванчика лекарственного (выделение, очистка, определение структуры индивидуальных биологически активных веществ). Глава 5 посвящена вопросу разработки методик качественного анализа травы одуванчика лекарственного и количественного определения содержания суммы веществ фенольной природы. Определена динамика накопления веществ фенольной природы в траве одуванчика лекарственного в зависимости от времени сбора сырья. В главе 6 приведены результаты исследований по разработке лекарственных препаратов на основе травы одуванчика лекарственного, разработанные методики анализа сырья адаптированы для лекарственных препаратов. Приведены результаты определения специфической фармакологической активности препаратов, а также результаты противомикробной активности. В приложениях приведены микрофотоснимки травы одуванчика позднего и травы цикория обыкновенного, таблица сравнительных признаков травы одуванчика лекарственного и цикория обыкновенного, акты внедрения, патент на изобретения «Сироп одуванчика лекарственного», а также проект фармакопейной статьи «Одуванчика лекарственного трава».

По теме диссертации опубликовано 15 работ, 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлен 1 патент.

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, а также в работе фармацевтических учреждений, производящих фитопрепараты.

В целом, несмотря на общую положительную оценку диссертационной работы Азнагуловой А.В., возникли следующие вопросы и замечания:

1. В главе количественное определение содержания суммы фенольных веществ в траве одуванчика лекарственного Вы предлагаете методику количественного определения в пересчете на хлорогеновую кислоту, а осуществлялся ли Вами подбор условий: экстрагент, соотношение сырья и экстрагента, время и кратность экстракции, длина волны и не мешают ли сопутствующие вещества при проведении прямой спектрофотометрии?

2. При изучении фармакологической активности Вы оцениваете действие 40% и 70% настойки из травы одуванчика, но не делаете вывод, какая из них является оптимальной по действию.

3. При проведении качественного анализа травы одуванчика Вы приводите УФ-спектры извлечения из травы одуванчика и кафтаровой кислоты и отмечаете максимум поглощения при 334 ± 2 нм, а на сколько происходит батохромный сдвиг и какой максимум при добавлении алюминия хлорида?

4. В диссертационной работе имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности (стр. 24, 119 и др.).

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят только уточняющий характер и не снижают ценности актуальной работы.

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 изучению лекарственного растительного сырья, выделению биологически активных веществ, стандартизации и разработке нормативной документации на новый вид лекарственного растительного 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 фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
450077, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
(8347) 272-11-60,
e-mail: rectorat@bashgmu.ru
доктор фармацевтических наук,
профессор,
15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия*

Пупыкина Кира Александровна

20.04.2016



С приложением ознакомлен 06.05.2016г. АА