

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук Пупыкиной Киры Александровны по диссертации Гуляева Дмитрия Константиновича на тему: «Фармакогностическое исследование ели обыкновенной, произрастающей в Пермском крае», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. *Актуальность выполненного исследования*

Ель обыкновенная – *Picea abies* (L. Karst.) является широко-распространённым древесным растением на территории Пермского края и других регионов Российской Федерации. Древесная зелень и шишки ели обыкновенной являются отходами лесозаготовок. С одного кубометра древесины получается около 250 килограмм отходов древесной зелени. Отходы древесной зелени на сегодняшний день используются ограничено и далеко не во всех местах лесозаготовок. Богатый химический состав данного сырья является хорошей основой для поиска перспективных фармакологически активных веществ.

Фармакопейным сырьём ели обыкновенной являются шишки – *Piceae abietis strobili* (Государственный реестр лекарственных средств, ФС № 81 ГФ XI). Существующие нормативные документы на сырьё не соответствует современным требованиям, регламентирующим качество сырья. В действующей ныне фармакопейной статье отсутствует ряд показателей, в частности УФ-спектральная характеристика, качественные реакции, хроматография. Оценка качества сырья дана лишь по содержанию эфирного масла, без учёта путей использования сырья. Целесообразно проводить оценку качества сырья ели обыкновенной шишек, не только по содержанию эфирного масла, но и по содержанию экстрактивных и дубильных веществ, так как данное сырьё используется в экстенпоральной рецептуре для получения отваров и в составе сборов. В связи с этим, действующая статья № 81 Государственной Фармакопеи XI издания, выпуск 2 «Шишки ели обыкновенной» нуждается в существенной доработке.

Отходы лесозаготовок, оставленные на вырубках, приводят к снижению эффективности использования лесных ресурсов, загрязнению окружающей среды и возникновению пожароопасных ситуаций. При наличии адекватного пути использования древесных отходов, сегодняшние проблемы лесозаготовителей могли бы приносить прибыль для предпринимателей и пользу для отечественного здравоохранения.

Учитывая всё вышеперечисленное, актуальным является фармакогностическое исследование шишек и древесной зелени ели обыкновенной.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

С помощью газожидкостной хроматографии с масс селективной детекцией исследован состав эфирного масла древесной зелени и ели обыкновенной шишек.

Впервые, в эфирном масле древесной зелени ели обыкновенной установлены - неролидол, туйопсен, сейхеллен, тунбергол. Исследована сезонная динамика компонентного состава эфирного масла древесной зелени, которая показала, что компонентный состав эфирного масла остаётся постоянным на протяжении всего вегетационного периода, меняется лишь количественное соотношение компонентов.

Установлены диагностические анатомические признаки хвои и шишек ели обыкновенной, на основании микроскопического анализа.

Для идентификации хвои и шишек ели обыкновенной и отличия от близких видов рода *Picea*, произрастающих на территории Пермского края (ель сибирская, пихта сибирская), проведено сравнительное анатомическое исследование.

Разработан проект фармакопейной статьи «Ели обыкновенной шишки - *Piceae abietis strobili*», включающий новые разделы: УФ-спектроскопия, качественные реакции, хроматография, оценка качества сырья по содержанию эфирного масла, суммы экстрактивных веществ извлекаемых водой, дубильных веществ.

Установлено, что полисахаридные фракции и эфирное масло ели обыкновенной шишек и древесной зелени показывают фармакологическую активность.

Проведено исследование острой токсичности полисахаридных фракций древесной зелени и шишек, которое позволило отнести их к классу 4 малотоксичных, классу 3 умеренно токсичных веществ согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Определена противовоспалительная активность полисахаридных фракций древесной зелени и шишек ели обыкновенной на модели острого воспалительного отека. Самой активной оказалась фракция ВРПК шишек, которая тормозила образование острого воспалительного отёка на 65%.

Определена сорбционная активность полисахаридных фракций древесной зелени и шишек ели обыкновенной. Показана достаточно высокая сорбционная активность полисахаридных фракций шишек, превосходящая активность препаратов контроля (активированного угля и диоксида кремния).

Изучена антибактериальная активность эфирного масла древесной зелени ели обыкновенной и его отдельных фракций по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, *Candida albicans*.

Установлено, что фракция № 1 эфирного масла древесной зелени ели обыкновенной, представленная преимущественно монотерпенами, превосходит по силе антибактериальной и противогрибковой активности цельное эфирное масло.

Достоверность диссертационных исследований подтверждена большим объёмом экспериментальных исследований, проведённых с помощью современных физико-химических и химических методов: хроматомасс-спектрометрии, спектрофотометрии, рентгенофлуоресцентного метода, ТСХ и БХ хроматографии; а так же морфолого-анатомических и фармакологических методов исследования. Проведена статистическая обработка результатов исследования по требованиям ГФ XII и с использованием программы «Microsoft Excel 2013».

3. *Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации*

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2 – «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств»; 3 – «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления»; 5 – «Изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе».

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

Полученные данные внедрены в работу предприятия ООО НПК «Апифитогрупп» при производстве эфирного масла, проект фармакопейной статьи «Ели обыкновенной шишки», принят к рассмотрению в федеральное государственное бюджетное учреждение (ФГБУ) «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», прошел этап рецензирования, для включения в Государственную фармакопею XIII издания.

Результаты проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

5. *Оценка содержания диссертации*

Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований,

заклучения, выводов, приложений, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 101 отечественных и 43 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 42 рисунками.

Анализ диссертации по главам.

Во введении сформулированы актуальность исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость работы, положения, выдвигаемые на защиту.

Первая глава содержит обзор отечественной и зарубежной литературы, отражающий современное состояние фитохимических исследований ели обыкновенной. Изложены данные по ботанической характеристике, ареалу обитания, химическому составу, фармакологической активности и применению БАВ ели обыкновенной в медицине.

В главе 2 описана характеристика материалов и методов исследования биологически активных веществ *Picea abies*.

В главе 3 приводится, экспериментальный материал собственных исследований химического состава древесной зелени и ели обыкновенной шишек.

В главе 4 описаны результаты анатомического исследования ели обыкновенной шишек и хвои, а так же сравнение с близкими видами, встречающимися на территории Пермского края *picea obovata* и *abies sibirica*.

В главе 5 приводятся данные по биологической активности эфирного масла и полисахаридных фракций древесной зелени и ели обыкновенной шишек.

В главе 6 представлены результаты исследований по стандартизации ели обыкновенной шишек.

В приложении представлены УФ-спектры пигментов, хроматограммы компонентного состава эфирного масла, проект фармакопейной статьи «Ели обыкновенной шишки, заявка на патент.

По теме диссертации опубликовано 14 работ, 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, подана заявка на патент.

Данные диссертации используются в практической работе ООО НПК «Апифито групп», а также в учебном процессе на кафедре фармакогнозии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полученные автором результаты целесообразно использовать на предприятиях по переработке растительного сырья и в учебном процессе фармацевтических ВУЗов и факультетов.

Являясь ценным научным трудом, рецензируемая работа, однако, не лишена недостатков. Считаю необходимым указать на некоторые из них:

- имеются опечатки, стилистические и грамматические ошибки, неудачные выражения (стр. 21, 23, 24, 27-29, 41, 67, 90, 104);

- в названиях таблицы 21 и рисунков 7,8,9 вместо слова «микроэлементы» целесообразнее использовать «элементы», так как некоторые из них относятся к макро- и ультрамикроэлементам;

- в литературном обзоре автором приводится подробная характеристика фенольных соединений ели обыкновенной, при этом, в экспериментальной части работы данные по исследованию фенольных соединений ели не приводятся.

При рецензировании диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Почему в главе 3 (разд. 3.1) при изучении компонентного состава эфирного масла древесной зелени и шишек ели обыкновенной в тексте (стр. 64) Вы отмечаете, что исследованию подвергались образец №2 древесной зелени (табл. 3) и образец №3 шишек (табл. 4), а далее в таблице №5 и №6 приведены данные по 6 образцам исследования? Чем отличаются эти образцы и из каких они районов Пермского края?

2. В таблице 7 приведены данные компонентного состава отдельных фракций эфирного масла ели и цельного эфирного масла, а как получали цельное эфирное масло и непонятно как согласуются в этой таблице числовые значения для фракций №1, 2, 3 (содержание % от цельного масла) и содержание компонентов в % для самого цельного эфирного масла?

3. В главе 3 (разд.3.1.3) Вы приводите исследования сезонного изменения компонентного состава эфирного масла древесной зелени, думаю было бы целесообразно в заключение этого раздела сделать вывод и дать практические рекомендации, в какое время года лучше производить сбор сырья.

4. Почему в качестве экстрагента при получении экстрактивных веществ выбрана вода и проводились ли Вами исследования при использовании других экстрагентов (водно-спиртовых растворов различной концентрации)? Чем объясняется то, что стандартизация ели обыкновенной шишек проводилась по содержанию эфирного масла, дубильных и экстрактивных веществ?

5. Общие выводы по диссертационной работе должны быть согласованы с задачами, поэтому было бы лучше выводы № 2, 3, 4 объединить, в соответствии с задачей №2, а вывод №7 представить более подробно с указанием, по каким критериям оценивать качество сырья ели обыкновенной.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата, полностью согласуется с основными положениями и общими выводами диссертации. Достоверность выводов

подтверждена достаточным объемом представленного материала и анализом полученных результатов.

**7. Заключение о соответствии диссертации критериям,
установленным настоящим Положением**

Таким образом, диссертационная работа Гуляева Дмитрия Константиновича на тему: «Фармакогностическое исследование ели обыкновенной, произрастающей в Пермском крае», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармакогнозии по расширению ассортимента лекарственного растительного сырья, использованию безотходной технологии, с целью рационального использования сырья ели обыкновенной.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, диссертационная работа Гуляева Дмитрия Константиновича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), 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
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации; 450008, г. Уфа
ул. Ленина, 3; тел. 8(347)-272-11-60; e-
mail: rectorat@bashgmu.ru; доктор
фармацевтических наук, профессор,
14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия

Пупыкина Кира Александровна

« ____ » _____ 2016 г.

