

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Белоноговой Валентины Дмитриевны по диссертации Казеевой Алины Рамилевны на тему: «Фармакогностическое изучение кровохлебки лекарственной (*Sanguisorba officinalis* L.) и перспективы ее использования в медицине», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Расширение исследований по изысканию источников для получения новых эффективных и безопасных лекарственных растительных средств является актуальной задачей медицины. Одним из путей увеличения ассортимента отечественных препаратов растительного происхождения является широкое изучение действия уже известных фармакопейных лекарственных растений, часто используемых по ограниченному числу показаний, которые содержат сложный комплекс биологически активных веществ с разносторонним фармакологическим действием. В этом плане интересна для изучения кровохлебка лекарственная (*Sanguisorba officinalis* L.), которая используется в основном в качестве вяжущего, кровоостанавливающего и противовоспалительного средства при желудочно-кишечных заболеваниях. Решение вопросов более широкого использования сырья данного растения сдерживается недостаточной изученностью химического состава и отсутствием современных подходов оценки качества лекарственного растительного сырья, так как действующая на корневища и корни кровохлебки нормативная документация устарела и требует переработки. Изучение возможности использования не только корневищ и корней кровохлебки лекарственной, но и травы, может способствовать

решению проблемы комплексной и безотходной переработки данного растения в рамках ресурсосберегающих технологий.

Таким образом, более углубленное изучение химического состава, стандартизация в соответствии с современными требованиями и обоснование использования, с учетом комплекса биологически активных соединений кровохлебки лекарственной в научной медицине, является актуальной задачей.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В рамках диссертационной работы автором проведены ресурсоведческие исследования по изучению запасов сырья кровохлебки лекарственной на территории Республики Башкортостан. Установлены объемы возможных ежегодных заготовок кровохлебки лекарственной травы, корневищ и корней, которые являются достаточными для организации заготовок на территории РБ. Морфолого-анатомическое изучение кровохлебки лекарственной травы, корневищ и корней позволило разработать показатели, необходимые для определения подлинности и выявить анатомо-диагностические признаки сырья.

С использованием современных физико-химических методов анализа изучен качественный состав биологически активных веществ кровохлебки лекарственной травы, корневищ и корней, который представлен полисахаридами, аминокислотами, сапонинами, флавоноидами (флавоны, флавонолы, флаваноны, флаванололы, в траве - антоцианы), кумаринами, дубильными веществами, в подземных органах - хромоном. Методом ВЭЖХ подтверждено присутствие веществ фенольной природы. Выделены и идентифицированы фенольные соединения (рутин, лютеолин-7-глюкозид, кверцетин, лютеолин, катехин, гиперозид, галловая, кофейная, хлорогеновая, феруловая кислоты), структура которых подтверждена УФ-, ИК-спектрами. Флавоноиды лютеолин, лютеолин-7-глюкозид в траве, корневищах и корнях

обнаружены впервые. Методом хроматомасс-спектрометрии изучен компонентный состав жирорастворимого комплекса, установлено наличие 13 соединений в траве, среди которых высомолекулярные жирные кислоты и их производные (масляная, пальмитиновая, линолевая, стеариновая кислоты), β -ситостерол, фитол, соединение терпеновой природы – лимонен и 15 соединений в корневищах и корнях – миристиновая, пеларгоновая, пальмитиновая, олеиновая, стеариновая кислоты и β -ситостерол

Разработаны методики количественного спектрофотометрического определения суммы флавоноидов и дубильных веществ в траве, корневищах и корнях, установлены нормы их содержания, проведена валидационная оценка методик по критериям правильность, прецизионность, линейность и специфичность. Определено количественное содержание аскорбиновой кислоты, каротиноидов аминокислот, полисахаридов, органических кислот, флавоноидов, кумаринов, дубильных веществ, гидроксикоричных кислот, сапонинов, макро- и микроэлементов, а также изучена сезонная динамика накопления основных групп БАВ в сырье кровохлебки лекарственной в разные фазы вегетации растения, установлены нормы качества..

Автором проведена сравнительная оценка антиоксидантных, противовоспалительных, антибактериальных, нейропротективных свойств, кровохлебки лекарственной травы, корневищ и корней.

Достоверность научных положений, полученных результатов и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке результатов с использованием стандартных методов вариационной статистики с применением программ «Excel 7.0» (MS Office, USA), «Statistica 6.0» (StatSoft, USA).

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется достаточным объемом проведенных исследований, включающих ресурсоведческие, морфолого-анатомические, фитохимические и фармакологические методы, с применением современных информативных методов исследования, статистической обработкой полученных результатов, использованием критериев доказательной медицины. Полнота и глубина собственного материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

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

Результаты проведенных фармакогностических и фармакологических исследований Казеевой А.Р. позволяют существенно переработать и дополнить, существующую фармакопейную статью на корневища и корни кровохлебки лекарственной, и предложить новую статью на траву, с использованием современных методов оценки качества лекарственного растительного сырья. Разработаны проекты фармакопейных статей «Кровохлебки корневища и корни» и «Кровохлебки трава», направленные в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» с целью включения в Государственную Фармакопею Российской Федерации XIII издания.

Полученные автором экспериментальные данные показали целесообразность проведения дальнейших исследований кровохлебки лекарственной с целью решения проблемы комплексной и безотходной переработки в рамках ресурсосберегающих технологий и расширения возможностей использования сырья в научной медицине.

Разработанные методики качественного анализа - хроматография в тонком слое сорбента, количественного определения - суммы флавоноидов, дубильных веществ в кровохлебки лекарственной траве, корневищах и корнях, внедрены в учебный процесс кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, используются в работе ГБУЗ РБ «Республиканский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», и Испытательной лаборатории ГБУЗ «Центр лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения города Москвы».

Таким образом, результаты проведенных Казеевой А.Р. исследований по определению ресурсов, химического состава и биологической активности кровохлебки лекарственной имеют несомненное научно-практическое значение и могут быть внедрены в учебный процесс, научно-исследовательскую работу вузов, а также на фармацевтических предприятиях, в лабораториях, работающих в области анализа и стандартизации лекарственных средств растительного происхождения.

5. *Оценка содержания диссертации*

Диссертационная работа изложена на 204 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, трех экспериментальных глав, общих выводов, списка литературы и приложений. В работе содержатся 46 таблиц, 89 рисунков. Список цитируемой литературы включает 167 библиографических источников, из которых 24 - на иностранных языках.

Анализ диссертации по главам.

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

Глава 1 посвящена обзору отечественной и зарубежной литературы по исследованию кровохлебки лекарственной. Изложены данные по ботанической характеристике, ареалу обитания в Российской Федерации и на территории Республики Башкортостан, химическому составу, обзору современного состояния изученности кровохлебки лекарственной, применению в научной и народной медицине.

В главе 2 описаны использованные в работе материалы и методы исследования сырья кровохлебки лекарственной.

Главы 3-5 экспериментальные и содержат результаты исследований, выполненных автором и их обсуждение.

В главе 3 приводятся результаты ресурсоведческих и морфолого-анатомических исследований кровохлебки лекарственной. Автором определены запасы сырья кровохлебки лекарственной на территории Республики Башкортостан, установлены показатели подлинности сырья.

В главе 4 представлены результаты: сравнительного фитохимического изучения надземных и подземных органов кровохлебки лекарственной, разработки методик количественного определения содержания флавоноидов и дубильных веществ, изучения динамики накопления флавоноидов в траве и дубильных веществ в корневищах и корнях, стандартизации сырья.

Глава 5 посвящена сравнительной оценке фармакологической активности водных и спиртовых извлечений из травы, корневищ и корней.

Диссертация завершается общими выводами и списком литературы. В приложении представлены основные документы, подтверждающие внедрение результатов диссертационной работы и некоторые иллюстрационные материалы.

По теме диссертации опубликовано 27 работ, из них 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Данные диссертации используются в практической работе ГБУЗ РБ «Республиканский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», Испытательная лаборатория ГБУЗ «Центр лекарственного

обеспечения Департамента здравоохранения города Москвы». в учебном процессе кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,

Полученные автором результаты можно использовать в учебном процессе, научно-исследовательской работе вузов, а также на фармацевтических предприятиях, в лабораториях, работающих в области анализа и стандартизации лекарственных средств растительного происхождения.

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

1. Чем обоснован выбор районов для определения запасов сырья кровохлебки лекарственной и как определяли запасы? Каков был характер зарослей кровохлебки лекарственной на обследованных Вами территориях в различных районах Республики Башкортостан и на тех участках, где определялись запасы?
2. При определении норм качества и разработке ФС исследовались ли промышленные образцы сырья?
3. Где и как Вы проводили радиологический контроль сырья кровохлебки и сравнивали ли Вы, в каких районах больше накапливаются тяжелых металлов, или в каких органах?
4. Для количественного определения различных групп биологически активных веществ в сырье кровохлебки лекарственной Вы использовали известные методики или разрабатывали их сами?
5. Почему изменяется содержание дубильных веществ в период цветения по сравнению с фазой бутонизации?
6. Имеются ли противопоказания к применению и побочное действие у сырья?
7. При определении антибактериальной активности извлечений из сырья, учитывалось ли влияние экстрагента?

8. В диссертационной работе имеются отдельные опечатки, неудачные выражения (стр.159, 160,161, 162,166). В главе 2 указано, что определение запасов корневищ и корней проводили методом учетных площадок, а в экспериментальной части – модельными экземплярами для подземных органов, а надземной части – учетными площадками.

Высказанные замечания не носят принципиального характера, не снижают ценности диссертационной работы и не влияют на общую положительную оценку. Замечания устранимы и найдут объяснения в ходе дискуссии.

6 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 *Казеевой Алины Рамилевны*, полностью соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

7 Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа *Казеевой Алины Рамилевны* на тему: «Фармакогностическое изучение кровохлебки лекарственной (*Sanguisorba officinalis* L.) и перспективы ее использования в медицине», 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 изучению сырья кровохлебки лекарственной, и расширению возможностей ее использования в научной медицине, за счет комплексной и безотходной переработки в рамках ресурсосберегающих технологий.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа *Казеевой Алины Рамилевны* соответствует требованиям п. 9 – 14 «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

Заведующий кафедрой фармакогнозии
с курсом ботаники федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая,
д. 2. Тел./факс: +7 (342) 233-55-01,
Телефон: (342) 238-43-38
e-mail: perm@pfa.ru
(14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия),
доктор фармацевтических наук,
профессор



Белоногова Валентина Дмитриевна

Подпись В.Д.Белоноговой заверяю
Проректор по ОВ и МК:

Коробейников Николай Павлович.

Дата: «11»_января 2017г

