

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Воробьевой Ольги Александровны на тему: «РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ФИТОПРЕПАРАТА БЕТУЛИНА И ТИМОЛА НА ОСНОВЕ МАСЛА СЕМЯН ТЫКВЫ», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, в диссертационный совет Д 208.085.06, созданный на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Актуальность исследования

Для терапии воспалительных заболеваний кожи в настоящее время используется большой арсенал лекарственных средств. Однако ассортимент целевых препаратов по-прежнему необходимо расширять, так как местное лечение всегда требует индивидуального подхода. Успех наружной терапии зависит от правильного учета характера дерматоза, стадии процесса, глубины и локализации поражений и др.

Диссертационное исследование Воробьевой Ольги Александровны посвящено разработке новых лекарственных средств наружного применения для лечения различных кожных заболеваний, в том числе, дерматозов различной этиологии и ожоговых ран на второй стадии раневого процесса.

Традиционно для этой цели в качестве основного препарата используются глюкокортикостероиды, имеющие ряд серьезных побочных эффектов. На фармацевтическом рынке ощущается недостаток в лекарственных средствах, содержащих эффективные аналоги глюкокортикостероидов, но лишенных побочных эффектов. Поиск новых лекарственных веществ – компонентов дерматологических средств, минимизирующих риск развития нежелательных реакций, является важной задачей фармации.

Автором, Воробьевой О.А., предложено использовать в качестве основного действующего вещества природное соединение – бетулин, выделенный из бересты березы *Betula pendula*. Известные фармакологические свойства бетулина, такие как противоаллергическая, противовоспалительная, противоопухолевая, гепатопротекторная активность, в настоящее время дополнены вновь выявленными эффектами – высокой антиоксидантной актив-



ностью, как при пероральном, так и при наружном применении [Кислицын А.Н., 1994; Кузнецова С.А., 2005]. Механизм антиоксидантной защиты крайне важен при заживлении различных ран и язв.

Антиоксидантные свойства бетулина в предложенном автором составе органично дополняют тимол и компоненты масла семян тыквы. Глюкокортикоидное подобие бетулина и принцип антиоксидантной защиты компонентов дерматологического средства явились основной идеей для разработки нового фитопрепарата, предложенного Воробьевой О.А. Данная идея успешно подтверждена комплексом исследований: изучением антирадикальной активности, стабильности фитопрепарата при хранении, результатами фармацевтического анализа основных действующих компонентов и медико-биологических испытаний противовоспалительного и ранозаживляющего действия.

Учитывая все выше сказанное, можно заключить, что разработка и стандартизация нового фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы являются **важными и актуальными для фармации**, в частности, для фармацевтической химии и фармакогнозии. Создание нового фитопрепарата потребовало решения следующих задач: характеристика взаимодействия бетулина с многослойными липидными структурами кожи для прогнозирования проницаемости бетулина, разработка методик идентификации и количественного определения действующих веществ в фитопрепарате, а также доказательство фармакологического действия фитопрепарата.

**Научная новизна** данного исследования заключается в следующем:

1. Предложен биомиметический подход к оценке межмолекулярных взаимодействий бетулина и многослойных липидных структур кожи с использованием модели искусственной лецитиновой мембраны как прогностического фактора проницаемости биологически активных веществ в кожу.
2. Показано улучшение растворимости бетулина в воде и масле семян тыквы на три порядка при введении в фитопрепарат тимола.
3. Разработан состав нового фитопрепарата бетулина и тимола в масле семян тыквы, доказана его стабильность при хранении на воздухе (постоянство качественного и количественного состава компонентов), доказана



антирадикальная активность фитопрепарата по отношению к 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилу.

4. Разработаны пробоподготовка и методика количественного определения методом ОФ-ВЭЖХ  $\alpha$ -токоферола,  $\alpha$ -токотриенола,  $\gamma$ -токоферола,  $\gamma$ -токотриенола,  $\beta$ -ситостерола и бетулина в предлагаемом фитопрепарате, а также пробоподготовка и методика количественного определения каротиноидов методом электронной спектроскопии.

5. Экспериментально подтверждены противовоспалительная активность (мыши) и ранозаживляющее действие (крысы) фитопрепарата.

#### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов и рекомендации по их использованию**

В диссертационной работе Воробьевой О.А. разработан новый фитопрепарат противовоспалительного и ранозаживляющего действия, который может быть рекомендован для внедрения в отечественную фармацевтическую промышленность. Разработанные автором методики количественного определения биологически активных веществ могут быть использованы в контрольно-аналитических лабораториях при анализе растительных масел, и также могут быть предложены для использования в научно-исследовательской и учебной работе на кафедрах фармацевтической химии и фармакогнозии высших учебных заведений.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации**

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируется на обширном экспериментальном материале, использовании современных методов исследования: высокоэффективной жидкостной хроматографии, электронной и ИК-спектроскопии, биохемилюминесцентном анализе, потенциометрии, тензиометрии, обеспечивающих доказательства образования комплексов включения бетулина и тимола; прогнозирование проницаемости, антиоксидантной активности, методик качественного и количественного анализа компонентов состава предложенного фитопрепарата методом ОФ-ВЭЖХ, электронной спектроскопии и газовой хроматографии.



Достоверность результатов также подтверждена математической обработкой данных на персональном компьютере Intel ® Core (TM) i3 CPU в среде Windows XP с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, статистического пакета Statistica 7.0 фирмы STATSOFT.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно:

пункту 1 - Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ;

пункту 3 - Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления;

пункту 6 - 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.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация построена по традиционному и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, библиографического указателя, включающего 71 отечественный и 73 зарубежных источников и приложения. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 32 рисунками и 2 схемами.

Во введении кратко обосновывается актуальность разработки лекарственных средств на основе природных компонентов – бетулина, тимола, масла семян тыквы. Рассматривается степень разработки темы, формулируются цель и задачи исследования. Первая глава, посвященная обзору литературы по дерматологическим лекарственным средствам наружного применения, содержит критический анализ литературных данных по растительным маслам и методам их анализа; бетулину, его физико-химическим и фармакологическим свойствам, современному



фармацевтическому рынку наружных средств на основе бетулина. Сопоставляются полнота и достоверность имеющихся данных, преимущества и недостатки предлагаемых методов анализа веществ. Во второй главе «Материалы и методы исследования» описаны используемые в диссертационной работе методы исследования качественного и количественного определения компонентов фитопрепарата при входном контроле и в составе сложной формы. Третья глава «Разработка и стандартизация нового фитопрепарата бетулина и тимола в масле семян тыквы» является основной в работе. В ней описаны результаты и дано их обсуждение по исследованию взаимодействия бетулина и тимола, данные о возможности иммобилизации бетулина в бислойные липидные слои кожи, полученные на модели ленгмюровского лецитинового монослоя. Важными для обсуждения работы представляются результаты исследования каротиноидного и жирнокислотного состава масла семян тыквы при входном контроле субстанций методами УФ-спектроскопии и газовой хроматографии; методики анализа токолов,  $\beta$ -ситостерола и бетулина в фитопрепарате; а также методики качественного и количественного анализа тимола в составе фитопрепарата. Глава 3 завершается доказательством противовоспалительного действия фитопрепарата на модели острого воспаления – ксилон-индуцированном отеке уха у мышей. В четвёртой главе приведены нормы качества разработанного фитопрепарата и валидация методик анализа компонентов. Пятая глава посвящена разработке лекарственных форм на основе комбинации бетулина и тимола в масле семян тыквы и исследованию ранозаживляющих свойств препаратов. Приложения включают в себя проект фармакопейной статьи на предложенный состав фитопрепарата,  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  – ЯМР - спектральные данные на бетулин и таблицы по определению срока годности фитопрепарата.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлен 1 патент.

Данные диссертации используются в практической работе государственным автономным учреждением здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации



лекарственных средств» (система по контролю качества препаратов), а также в учебном процессе на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе государственного бюджетного образовательного учреждения среднего профессионального образования Нижегородской области «Нижегородский медицинский базовый колледж».

**Замечания по содержанию и оформлению работы.** Несмотря на общее благоприятное впечатление при ознакомлении с работой, возникли некоторые замечания и вопросы:

1. На наш взгляд, представленный в работе обзор литературных данных слишком велик. Он занимает 37 листов диссертационного исследования.

2. В экспериментальной части (глава 2) при определении суммарного содержания каротиноидов не указаны величины удельных коэффициентов экстинкции.

3. Важным является ИК-спектральное доказательство образования комплексов включения состава 1:1 после перетирания. Возможно, было бы целесообразно проанализировать появление новой полосы  $3550\text{ см}^{-1}$  и других полос, характеризующих полученный комплекс?

4. При описании экспериментов и валидационных характеристик методики определения токолов, бетулина и фитостерола отсутствует раздел исследования пригодности хроматографической системы.

5. В тексте диссертации встречаются опечатки и неточности.

Высказанные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности диссертационной работы.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации полностью соответствует её содержанию, отражает структуру и положения, выносимые на защиту. Выводы в автореферате и диссертации совпадают.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Воробьевой Ольги Александровны на тему: «Разработка и стандартизация фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы», 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 задачи современной фармации по получению нового фитопрепарата бетулина и тимола на основе масла семян тыквы, изучению его физико-химических и фармакологических свойств, качественному и количественному определению компонентов препарата.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Воробьевой Ольги Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения 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.

Заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,  
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85,  
e-mail: novikov@bsu.edu.ru

доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),  
профессор



Новиков Олег Олегович

20 апреля 2016 года  
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85  
+7(4722)301425, +79606386567  
Сайт: <http://www.bsu.edu.ru/>  
Электронная почта: novikov@bsu.edu.ru