

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой химии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет» Министерства образования Московской области доктора фармацевтических наук, профессора Ханиной Минисы Абдуллаевны по диссертации Балагозяна Эдгара Артуровича на тему: «Фармакогностическое исследование корневищ с корнями крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.)», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. *Актуальность выполненного исследования*

Важным аспектом современной медицины является эффективная терапия гиперплазии предстательной железы. По статистике в России около 60% мужчин в возрасте от 25 до 50 лет страдают данной патологией. При этом на отечественном фармацевтическом рынке представлены в основном дорогостоящие синтетические препараты зарубежного производства. Однако известно, что антинеопластической активностью обладают некоторые лекарственные средства, полученные на основе растительного сырья. Одним из таких перспективных источников получения новых эффективных лекарственных средств, для лечения аденомы предстательной железы, являются корневища с корнями крапивы двудомной.

Для создания нового лекарственного препарата необходимо углубленное изучение химического состава лекарственного растительного сырья, изучения вопросов стандартизации сырья и препаратов на его основе, а также проведения фармакологических исследований. Важно отметить, что химический состав корневищ с корнями крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) изучен в недостаточной степени. Кроме того, остается открытым вопрос о группе биологически активных соединений (БАС), обуславливающей противоопухолевую активность.

2. *Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность*

В рамках диссертационной работы диссертантом проведено морфолого-анатомическое исследование подземной части крапивы двудомной и примесных видов. Определены характерные микроскопические особенности, позволяющие отличать исследуемый вид ЛРС от возможных примесных видов: крапивы жгучей и яснотки белой.

В результате фитохимического исследования из подземной части крапивы двудомной впервые в Российской Федерации выделен эргостерин, являющийся доминирующим и диагностически значимым компонентом сырья данного растения.

Обобщая полученные данные о фитохимическом составе корневища с корнями крапивы двудомной, автором разработаны подходы к стандартизации, согласно которым количественную оценку содержания веществ стериновой природы проводят методом прямой спектрофотометрии в пересчете на эргостерин при длине волны 328 нм. Качественный анализ основных групп биологически активных веществ корневища с корнями крапивы двудомной проводят методом тонкослойной хроматографии, определяя стериновые соединения – эргостерин и β -ситостерин, 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 «Крапивы двудомной корневища с корнями».

Автор провел исследования по обоснованию способа получения жидкого и густого экстрактов на основе нового вида растительного сырья. Разработаны методики стандартизации разработанных лекарственных препаратов с использованием метода спектроскопии.

Проведены фармакологические исследования диуретической активности густого экстракта.

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 Specord 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.

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

В результате диссертационных исследований Балагозяна Э.А. установлена возможность использования в медицине не только листьев, но и корневищ с корнями крапивы двудомной, что позволяет комплексно перерабатывать фитомассу крапивы двудомной. В результате проведенных исследований разработан проект фармакопейной статьи «Крапивы двудомной корневища с корнями».

На основе результатов исследования разработаны методики качественного и количественного анализа веществ стериновой природы в корневищах с корнями крапивы двудомной. Предложен способ получения жидкого и густого экстрактов на основе подземной части крапивы двудомной и метод их количественной оценки, отвечающий принципам унификации, предъявляемым к современному фармацевтическому анализу.

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

Разработаны методики качественного анализа корневищ с корнями крапивы двудомной методом ТСХ и УФ-спектроскопии, а также методика количественного определения содержания БАС стериновой природы в сырье в пересчете на эргостерин с использованием метода спектрофотометрии при аналитической длине волны 328 нм.

Обоснован способ получения жидкого экстракта из корневищ с корнями крапивы двудомной, заключающийся в экстракции сырья 70% спиртом этиловым.

Результаты диссертационных исследований внедрены в учебный процесс на кафедрах фармацевтической технологии, химии, фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в производственный процесс ЗАО «Самаралектравы» и в рабочий процесс 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 стерины.

5. *Оценка содержания диссертации*

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 131 отечественных и 18 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 29 рисунками.

Глава 1 содержит обзор отечественной и зарубежной литературы по состоянию исследований ЛРС крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.).

В главе 2 описаны объекты и методы исследования.

Глава 3 посвящена морфолого-анатомическому анализу подземной части крапивы двудомной, а также сравнительному морфологическому и анатомо-гистологическому исследованию корневища с корнями крапивы двудомной и

возможных примесных видов: корня крапивы жгучей и корневища с корнями яснотки белой.

В главе 4 приведены результаты фитохимических исследований корневища с корнями крапивы двудомной. Описаны результаты выделения индивидуального БАС из подземной части крапивы двудомной, установление структуры.

Глава 5 содержит описание способа получения и стандартизации лекарственных препаратов на основе корневищ с корнями крапивы двудомной, а также исследованиям по оценке фармакологической активности разработанных препаратов корневища с корнями крапивы двудомной.

По теме диссертации опубликовано 26 работ, в том числе 7 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 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Полученные автором результаты целесообразно использовать в работе профильных кафедр высших учебных заведений, а также в работе фармацевтических учреждений, производящих фитопрепараты.

При положительной оценке диссертационной работы Балагозяна Э.А., возникли следующие вопросы и замечания:

Замечания:

1. Опечатки, орфографические ошибки, неудачные выражения, ошибки в пунктуации и др. (стр. 26, 31, 34, 35, 36, 41, 43, 45, 75).
2. Вкус сырья оценивают, пробуя водное извлечение (стр.38).
3. Жидкость для размягчения плотных и твердых органов (корни, стебли и т.п.) представляет смесь глицерина, спирта этилового 96% и воды очищенной в соотношении 1:1:1. Если поместить, даже насыщенный водой, орган (корень, корневище) в смесь глицерин-спирт этиловый 96% (1:1), то скорее всего произойдет уплотнение органа за счет того, что данная смесь будет активно отнимать воду.
4. На стр. 53 и 56 сердцевинные лучи названы сердцевидными.
5. В подписях к рисункам 20, 21, 22 электронные спектры поглощения в УФ- и видимой областях спектра каждый раз названы по-разному, цит.: УФ-спектры, дифференциальные кривые, электронные спектры, кривые поглощения.
6. Название таблицы 4 не соответствует ее содержанию.

Вопросы

1. Крапива двудомная многолетнее растение. Проводились ли исследования зависимости содержания стерина в корневищах крапивы двудомной от ее возраста?

2. При исследовании содержания стерина по органам растения (таблица 7) было установлено, что надземная часть крапивы двудомной (листья, соцветия и плоды) накапливают стерина в несколько раз больше чем подземные органы. Почему именно подземные органы рекомендованы в качестве лекарственного растительного сырья как источника стерина?

3. При исследовании содержания стерина в подземных органах крапивы двудомной, заготовленных в различных регионах РФ выявлены значительные колебания (таблица 8). С чем это связано?

4. Содержание стерина в жидких экстрактах из корневищ с корнями крапивы двудомной, полученных методами ремацерации и реперколяции с нагреванием и без нагревания значительно ниже, чем в исходном сырье, что противоречит логике. Поясните с чем это связано.

5. На стр. 100 приводится методика анализа жидкого экстракта корневищ с корнями крапивы двудомной. Не указан раствор сравнения.

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 Балагозяна Эдгара Артуровича, полностью соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия по 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.

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

Таким образом, диссертационная работа Балагозяна Эдгара Артуровича на тему: «Фармакогностическое исследование корневищ с корнями крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.)», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной 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 - крапивы двудомной корневища с корнями.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Балагозяна Эдгара Артуровича 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

Заведующий кафедрой химии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет» Министерства образования Московской области

142611, Московская область, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22

e-mail: rektorat@ggtu.ru

доктор фармацевтических наук, профессор,

15.00.02 - фармацевтическая химия,

фармакогнозия



Ханина Миниса Абдуллаевна

«06» сентября 2017г.

Проректор по научной работе

Государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет»,

кандидат филологических наук, доцент



Яковлева Элина Николаевна