

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, доцента Клен Елены Эдмундовны 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

Актуальным направлением развития российской фармацевтической промышленности является расширение ассортимента эффективных и безопасных отечественных лекарственных средств, в том числе на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС), а также разработка методов их стандартизации.

Представленная на отзыв диссертационная работа посвящена фармакогностическому исследованию по обоснованию целесообразности применения в медицинской практике нового вида лекарственного растительного сырья «Крапива двудомная корневища с корнями».

Тема работы является, несомненно, актуальной, поскольку в Российской Федерации широко используются только листья крапивы двудомной, а за рубежом имеется успешный опыт применения лекарственных препаратов на основе корневищ с корнями крапивы двудомной для терапии аденомы предстательной железы. Кроме того, химический состав корневищ с корнями крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) изучен недостаточно.

В связи с вышеизложенным, фармакогностическое исследование корневищ с корнями крапивы двудомной, включающее морфолого-анатомическое исследование, углубленное изучение химического состава, выделение индивидуальных соединений, разработку методик стандартизации, а также разработку способов получения жидкого и густого экстрактов на основе корневищ с корнями крапивы двудомной, составляет актуальную задачу.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В соответствии с поставленной целью и задачами диссертантом в результате морфолого-анатомического исследования подземной части крапивы двудомной определены характерные микроскопические особенности, позволяющие отличать исследуемый вид ЛРС от возможных примесных видов. Показано, что для корневищ и корней крапивы

двудомной характерен пучковый тип строения, в то время как корни крапивы жгучей, а также корни и корневища яснотки белой имеют на поперечном срезе непучковый тип строения.

К несомненным достоинствам диссертационной работы следует отнести использование комплекса современных инструментальных методов (ТСХ, УФ-спектроскопия, ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия) при изучении химического состава крапивы двудомной. Показано, что крапива двудомная содержит стеринны, полисахариды и белки как в подземной, так и в надземной части растения, а фенольные соединения содержатся преимущественно в надземной части растения.

Диссертантом в виде индивидуального соединения из корневищ с корнями крапивы двудомной впервые в Российской Федерации выделен эргостерин, являющийся доминирующим и диагностически значимым компонентом сырья данного растения.

На основании полученных данных о фитохимическом составе корневища с корнями крапивы двудомной разработаны методики качественного анализа сырья и препаратов корневищ с корнями крапивы двудомной методом тонкослойной хроматографии с использованием эргостерина в качестве стандарта и спектрофотометрическим методом. Стандартизацию сырья и препаратов корневищ с корнями крапивы двудомной предлагается проводить по содержанию суммы стеринных веществ в пересчете на эргостерин с использованием прямой спектрофотометрии при аналитической длине волны 328 нм.

Определены оптимальные условия для получения жидкого и густого экстрактов корневищ с корнями крапивы двудомной, заключающиеся в экстракции сырья 70% спиртом этиловым.

Фармакологические исследования показали, что густой экстракт из корневища с корнями крапивы двудомной проявляет диуретическое действие и относится к IV классу токсичности.

Научная новизна исследования подтверждена патентом РФ на изобретение №2599014 «Способ количественного определения стеринных в корневищах с корнями крапивы двудомной».

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных в соответствии с требованиями ГФ РФ XIII издания.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается адекватностью и обоснованностью выбора методов исследования, грамотным планированием исследований, достаточным экспериментальным материалом, наглядными иллюстрациями и

табличными данными, проведенной статистической обработкой результатов аналитических и фармакологических экспериментов.

Теоретические и практические положения логически вытекают из экспериментальных данных. Заключительные выводы диссертации доказательны, обоснованы и достоверны.

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

В результате проведенных исследований разработан проект фармакопейной статьи «Крапива двудомная корневище с корнями».

Предложены методики качественного и количественного анализа веществ стериновой природы в корневищах с корнями крапивы двудомной, отвечающие принципу унификации, предъявляемому к современному фармацевтическому анализу.

Разработаны способы получения жидкого и густого экстрактов на основе подземной части крапивы двудомной и методы их количественной оценки.

Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедрах фармацевтической технологии, химии фармацевтического факультета, фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в работе ЗАО «Самаралектравы» и ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области».

Полученные автором результаты представляют несомненную научно-практическую значимость и могут быть использованы для проведения научных исследований по видам ЛРС, содержащего стерину, а также представляют интерес для совершенствования учебного процесса по курсу «Фармакогнозия».

5. *Оценка содержания диссертации*

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 131 отечественный и 18 зарубежных источников, приложений. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 29 рисунками.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, а также изложены положения, выносимые на защиту.

В первой главе обобщены и систематизированы данные отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию исследований крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.): морфолого-анатомические признаки, характеристика важнейших групп биологически активных соединений, фармакологические свойства.

Вторая глава посвящена объектам и методам исследования. Приведены методики морфолого-анатомического, физического и физико-химического изучения лекарственного растительного сырья, индивидуальных веществ, а также технологические методы получения препаратов, фармакологические методы.

Результаты сравнительного морфолого-анатомического исследования подземных частей крапивы двудомной и возможных примесных видов крапивы жгучей и яснотки белой обсуждаются в *третьей главе*.

Глава 4 посвящена описанию результатов фитохимических исследований корневища с корнями крапивы двудомной и примесных видов, а также разработке методик качественного анализа и количественного определения содержания стерина в корневищах с корнями крапивы двудомной. Приведены результаты выделения индивидуального БАС из подземной части крапивы двудомной, установление структуры.

Глава 5 посвящена описанию способа получения лекарственных препаратов на основе корневищ с корнями крапивы двудомной, а также оценке фармакологической активности густого экстракта корневища с корнями крапивы двудомной.

В Приложения включены рисунки и микрофотоснимки анатомо-гистологических признаков крапивы двудомной, акты внедрения, патент, проект ФС «Крапивы двудомной корневище с корнями».

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 и научно-исследовательской работе на кафедрах фармацевтической технологии, химии фармацевтического факультета, фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, управления и экономики фармации 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.

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

1. При выделении индивидуальных соединений из корневищ с корнями крапивы двудомной следовало указать их количества и выход. Кроме того, следовало привести данные ЯМР- и масс-спектров выделенных Вами эргостерина и β -ситостерина в виде таблицы с отнесением сигналов не только в автореферате, но и в диссертации.

Также следовало сравнить полученные спектры со спектрами стандартных образцов.

2. В табл. 5 приводятся метрологические характеристики спектрофотометрической методики количественного определения суммы стеринов в корневище с корнями крапивы двудомной. Для какого способа расчета концентрации (методом одного стандарта или по удельному показателю поглощения) они даны? Кроме того, в работе приводятся только конечные результаты валидационной оценки разработанной методики, и отсутствуют таблицы с исходными данными.
3. В приложении приведен проект ФС, где указаны числовые показатели влажности, зольности, органических примесей, результаты определения которых следовало привести в диссертации.
4. По каким показателям проводится стандартизация корневищ с корнями крапивы двудомной и препаратов из нее в зарубежных фармакопеях?
5. Почему исследование острой токсичности и диуретической активности проводилось только для густого экстракта? Чем обусловлен выбор дозы в 10мг/кг при исследовании диуретической активности?
6. В диссертационной работе имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности, однако они не носят принципиального характера и не снижают ценности работы. Например, стр. 19, 29, 48. и др. Название главы 3 в содержании и тексте работы частично отличается. В списке литературы статьи с четырьмя и более авторами оформлены не по ГОСТ Р 7.0.5-2008. Ссылки на зарубежные фармакопеи на стр. 49 и стр. 130 не соответствуют списку литературы. В табл.4 приведено три отличающихся результата экстракции суммы стеринов из сырья для одинаковых условий извлечения.

Данные замечания и предложения не касаются существа выполненных исследований, не снижают научную и практическую ценность диссертации и не уменьшают общего положительного впечатления от выполненной автором актуальной работы.

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 пунктам 2, 3, 5 и 6.

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 нового вида лекарственного растительного сырья, выделению биологически активных веществ, стандартизации и разработке нормативной документации на новый вид ЛРС «Крапивы двудомной корневища с корнями».

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Балагозяна Эдгара Артуровича 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 г. № 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 фармацевтической химии
с курсами аналитической и токсикологической химии
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Телефон: раб. (347)2712316; моб.: 89191591308
e-mail: klen_elen@yahoо.com
доктор фармацевтических наук, доцент,
14.04.02 - фармацевтическая химия,
фармакогнозия

Клен Елена Эдмундовна

«6» сентября 2017 г.

