

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармакогнозии
с курсом ботаники, доктора фармацевтических наук, профессора,
Белоноговой Валентины Дмитриевны по диссертации
Шмыгаревой Анны Анатольевны на тему: «Экспериментально-теоретическое
обоснование подходов к стандартизации сырья и лекарственных препаратов
фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды», представленной на
соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, по
специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

В настоящее время слабительные средства широко применяются в коррекции функциональных нарушений деятельности пищеварительной системы. В группе слабительных средств значительный удельный вес занимают лекарственные растительные препараты (ЛРП) на основе коры крушины ломкой, плодов жостера слабительного и листьев сенны александрийской. Одной из приоритетных задач современной фармацевтической науки является изучение химического состава, а также совершенствование методов стандартизации лекарственных растений и препаратов на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС).

На сегодняшний момент в Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания фармакопейные статьи на сырье крушины ломкой, жостера слабительного, сенны александрийской, марены красильной не соответствуют требованиям объективной стандартизации. В ГФ XIII издания отсутствуют методики качественного и количественного определения суммы антраценпроизводных в плодах сенны александрийской и корнях марены красильной. Раздел микроскопия имеет неполный характер, поэтому требует уточнения и дополнения с использованием цифровой микроскопии. Подходы к химической стандартизации, описанные в ГФ XIII издания, не позволяют достоверно оценивать качество сырья данных растений. Отсутствие унифицированных методик анализа сырья, определяющих показатели содержания биологически активных соединений (БАС), свидетельствует об актуальности разработки фармакопейных статей (ФС), отвечающих современным требованиям стандартизации ЛРС.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором проведено морфолого-анатомическое исследование сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды (листьев и плодов

сенны александрийской, корневищ и корней марены красильной). В результате углубленного фитохимического изучения листьев и плодов сенны александрийской впервые выделены и охарактеризованы с использованием УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии индивидуальные вещества, относящиеся к антраценпроизводным (неореин, реин, сеннозид В), флавоноидам (кемпферол-3-О-гентиобиозид) и производным нафталина (торахризон-8-О-β-D-глюкопиранозид), причем 1,7-дигидрокси-3-карбоксиантрахинон является новым природным соединением, для которого установлено химическое строение.

При этом установлено, что доминирующими компонентами листьев сенны александрийской являются неореин, кемпферол-3-О-гентиобиозид и 8-О-β-D-глюкопиранозид торахризона, коры крушины ломкой - франгулин А и франгулин В, плодов жостера слабительного – 3-О-рутинозид рамнетина и эмодин-1-О-β-D-глюкопиранозид, которые, на наш взгляд, представляют интерес с точки зрения определения подлинности данных видов сырья.

На основе результатов химического исследования коры крушины ломкой, плодов жостера слабительного, листьев сенны александрийской и корней марены красильной разработаны новые методологические подходы к стандартизации сырья данных растений, разработаны методики качественного и количественного определения антраценпроизводных с использованием ИК-, УФ-спектроскопии, ВЭЖХ, ТСХ. При этом научно обоснована целесообразность проведения экстракции с использованием водных спиртов вместо подходов, предусматривающих сочетание экстракции с кислотным гидролизом и последующим извлечением анализируемых веществ диэтиловым эфиром, являющимся огнеопасным растворителем. Кроме того, в разработанных методиках обоснован подход к расчету содержания суммы антраценпроизводных в ЛРС, предусматривающий использование соответствующего стандартного образца (франгулин А, сеннозид В, 8-О-глюкозид эмодина, руберитриновая кислота) или теоретического значения удельного показателя поглощения для вышеперечисленных антраценпроизводных.

Разработаны состав и способ получения сиропа крушины, сиропа жостера, сиропа листьев сенны, сиропа марены, густого экстракта плодов сенны. В рамках унификации подходов к стандартизации объектов в цепочке «сырье – лекарственная субстанция - лекарственный препарат» методики стандартизации, разработанные для сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, были адаптированы и апробированы для лекарственных препаратов на основе исследуемых видов ЛРС.

Объем полученных данных и количество используемого материала, а также применение современных методов анализа и статистической обработки обеспечивает достоверность научных положений и выводов. Статистическая обработка экспериментальных данных исследований ($P=95\%$) проведена с помощью программ Microsoft Excel с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата и определением ошибки единичного определения в соответствии с требованиями ГФ РФ XIII издания. Разработанные методики количественного определения содержания суммы антраценпроизводных в сырье сенны александрийской и марены красильной отвечают параметрам валидации.

Диссертационная работа Шмыгаревой А.А. выполнена с использованием фармакогностических, химических, хроматографических (колоночная, тонкослойная, высокоэффективная жидкостная хроматография), технологических методов, а также спектральных методов (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия), методов исследования специфической фармакологической активности. Установление структуры выделенных веществ осуществлялось с помощью УФ-спектроскопии (спектрофотометр «Specord 40» Analytik Jena, UNICO 2800), ИК-спектроскопии ("Nicolet iS5" Thermo), ЯМР-спектроскопии (спектрометр «Bruker AM 300» (300 МГц)), масс-спектрометрии (масс-спектрометр «Kratos MS-30»), химических превращений, ТСХ и непосредственным сравнением с рабочими и государственными стандартными образцами веществ.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, как и их достоверность, обусловлена использованием современных адекватных методов исследования при выполнении работы, существенным объемом экспериментальных данных, их непротиворечивостью с теоретическими положениями, тщательно выполненной статистической оценкой экспериментальных данных, осуществленной с использованием программ пакета MS Office в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIII издания. Следует заметить, что диссертантом проведен большой объем экспериментальной работы.

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

Полученные А.А. Шмыгаревой результаты, в частности, методики качественного и количественного анализа сырья и лекарственных препаратов фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, могут быть использованы в практической фармации. Возможно внедрение результатов на фармацевтических предприятиях и центрах контроля качества лекарственных средств для целей стандартизации лекарственного растительного сырья и препаратов, содержащих антрагликозиды.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе в курсах «Фармакогнозия», «Фармацевтическая химия» в медицинских и фармацевтических вузах при изучении биологически активных соединений антрахиноновой природы, а также при выполнении курсовых работ по соответствующей тематике.

На сегодняшний день результаты диссертационного исследования А.А. Шмыгаревой внедрены в учебный процесс на кафедре химии фармацевтического факультета, кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, кафедре фармацевтической технологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, на кафедре управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, а также используются в работе ГАУЗ «Оренбургский информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения», ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», ЗАО «Самаралектравы».

Разработанные диссертантом фармакопейные статьи «Крушины ольховидной кора», «Жостера слабительного плоды» включены в Государственную фармакопею Российской Федерации ГФ РФ XIII издания.

Таким образом, результаты проведенных А.А. Шмыгаревой исследований имеют несомненное научно-практическое значение и могут быть использованы в научных исследованиях, учебном процессе, а также на фармацевтических предприятиях.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического

указателя, включающего 262 отечественных и 76 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 60 таблицами и 137 рисунками.

Введение отражает актуальность диссертационной работы, включает цель и задачи исследования, описывает научную новизну и практическую значимость проводимого исследования, излагает основные положения, которые выносятся на защиту, приводит сведения о публикациях и апробации работы.

Глава 1 включает обзор литературы отечественных и зарубежных авторов на предмет исследований лекарственного растительного сырья и препаратов, фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды: сенны александрийской, марены красильной, ревеня тангутского, алоэ древовидного, крушины ломкой, жостера слабительного. В главе изложены имеющиеся сведения современного состояния исследований фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, а также описано применение данных растений в традиционной и народной медицине. Приведена информация о подходах к анализу сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, применяемых в Российской Федерации и других странах.

В главе 2 представлены объекты и использованные методы исследования. Изложены методики определения подлинности и количественного содержания БАС в лекарственном растительном сырье фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды.

В главе 3 приводятся результаты морфолого-анатомического анализа листьев и плодов сенны александрийской, корней марены красильной, корней ревеня тангутского, листьев и побегов алоэ древовидного, порошка коры крушины ломкой, порошка плодов жостера слабительного.

В главе 4 изложены результаты фитохимических исследований лекарственного растительного сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, а также приведены результаты выделения индивидуальных БАС.

Глава 5 посвящена результатам по обоснованию методологических подходов к стандартизации ЛРС и ЛРП, а также разработке методик качественного и количественного анализа сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды.

В главе 6 приводятся результаты исследований по обоснованию состава, технологии получения и методик анализа препаратов на основе листьев и плодов сенны александрийской, корней марены красильной, коры крушины ломкой, плодов жостера слабительного. Описаны результаты

изучения слабительной активности препаратов на основе лекарственного растительного сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды.

По теме диссертации опубликовано 55 работ, 34 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлено 3 патента, 1 монография, 2 фармакопейные статьи «Крушины ольховидной кора», «Жостера слабительного плоды» (ГФ РФ XIII издания, 2015 г.).

Представленную работу отличают целостность проведенных исследований, последовательность и логичность изложенного материала. Диссертационная работа оформлена в соответствии с современными требованиями, материал хорошо и последовательно изложен.

Однако, несмотря на общую положительную оценку, по диссертационной работе А.А. Шмыгаревой возник ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. Почему проведено анатомо-гистологическое исследование только порошка крушины ломкой коры и жостера плодов?
2. У марены красильной сырьем являются только корни? В диссертационной работе приводятся названия « корни», «корневища и корни», нет единого названия, как требуется по ФС (стр. 132, 179, 203, 212, 222, 223, 252 и т.д.)
3. Глава 3 стр. 76 – неверно обозначена главная жилка анатомического препарата сены листа (нижний эпидермис).
4. Стр. 77 поперечный срез средней части черешка, лист сложный есть черешок и черешочки, нужно уточнить характер среза, что в сырье присутствует?
5. Стр. 96 рис.3.27 – нет обозначения на рисунке под цифрой 3, а под рисунком под этой цифрой указаны сосуды, хотя на рисунке под цифрой 1 обозначены крахмальные зерна, не похожие на них, а соответствуют сосудам.
6. Стр. 132 – глава называется «Исследование корней марены красильной», а в последнем предложении (резюме) идет текст – « исследование компонентного состава листьев кассии», что это?
7. В диссертации неточно указана фаза заготовки плодов жостера, нельзя указывать просто «период плодоношения», т.к. сырье используют в зрелом состоянии.
8. Стр. 156, 158, 160 желательно указать количество исследованных образцов сырья.

9. Стр. 197 – «сбор сенаде», сбор «сенадексин», (раздел по количественному определению суммы антраценпроизводных в лекарственных препаратах) и в то же время таблетки?
10. Стр. 200 – речь в тексте о таблетках экстракта крушины коры, а в выводе по расчетам суммы антраценпроизводных указано «расчет на сеннозид В»?
11. В фармакопейных статьях ГФ 13 издания показатели качества указаны в разделе «Испытания», а не «Числовые показатели»(стр. 212).
12. В работе имеются опечатки, ошибки стр. 6, 26, 32, 46, 49, 51, 83, 142, 192, 203, 204, 207.
13. Все ли исследуемые сборы являются фармакопейными? Какие относятся к группе БАДов?

В то же время указанные замечания и вопросы могут быть расценены, скорее, как дискуссионные, не имеющие принципиального характера и не снижающие ценности диссертационной работы.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Диссертация А.А. Шмыгаревой соответствует паспорту специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертационной работы.

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

Таким образом, диссертационная работа Шмыгаревой Анны Анатольевны на тему: «Экспериментально-теоретическое обоснование подходов к стандартизации сырья и лекарственных препаратов фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы современной фармакогнозии и фармацевтической химии по стандартизации сырья и лекарственных препаратов фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды с использованием современных научно обоснованных методов исследований.

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

Шмыгаревой Анны Анатольевны 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 докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующая 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, 2
(342) 238-43-38, (342) 238-43-38,
e-mail: belonogova@pfa.ru
доктор фармацевтических наук;
профессор; 15.00.02 – фармацевтическая
химия и фармакогнозия

 Белогова Валентина Дмитриевна

« 15_» сентября 2017 г.

Подпись В.Д.Белоговой заверяю
Проректор по ОВ и МК



 Коробейников Николай Павлович

15.09.2017 г