

## 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 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

Расширение ассортимента отечественных лекарственных средств за счет внедрения в лечебную практику лекарственных растений, содержащих комплекс биологически активных веществ, является приоритетной задачей здравоохранения. На сегодняшний момент на территории РФ слабительных препаратов на основе лекарственного растительного сырья зарегистрировано много, однако ассортимент в аптечных организациях в основном представлен сырьем, а также препаратами на основе сырья кассии александрийской. Это свидетельствует об актуальности исследований, направленных на создание новых лекарственных растительных препаратов (ЛРП) на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС), содержащего антрагликозиды.

Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и препаратов, содержащих антрагликозиды, до сих пор остаются нерешенными. Некоторые виды ЛРС и ЛРП до сих пор анализируются с помощью качественных реакций, имеются примеры (крушина ломкая, сенна александрийская), когда в разделе «Количественное определение» методические и методологические подходы к стандартизации не лишены недостатков. На некоторые виды лекарственного растительного сырья (корневище с корнями марены красильной) в Государственной Фармакопее XIII издания отсутствует нормативная документация. Актуальными представляются анатомо-морфологические исследования видов сырья с учетом новых требований к разделу «Микроскопические признаки» нормативной документации (НД), предполагающих визуализацию диагностических признаков.

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

В ходе проведения морфолого-анатомическое исследование листьев и плодов сенны александрийской, корней марены красильной и ревеня тангутского, листьев и побегов алоэ древовидного, порошка коры крушины ломкой и плодов жостера слабительного автором выявлены диагностические признаки сырья, позволяющие идентифицировать указанные виды. Проведены фитохимические исследования листьев и плодов сенны александрийской, в результате которых впервые выделены и охарактеризованы 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. Установлены доминирующие компоненты листьев сенны александрийской - 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 представляют интерес с точки зрения определения подлинности данных видов сырья.

А.А. Шмыгаревой разработаны новые методологические подходы к стандартизации сырья данных растений, разработаны методики качественного и количественного определения антраценпроизводных с использованием ИК-, УФ-спектроскопии, ВЭЖХ, ТСХ, на основе результатов химического исследования коры крушины ломкой, плодов жостера слабительного, листьев сенны александрийской и корней марены красильной. Научно обоснована целесообразность проведения экстракции с использованием водных спиртов, а также обоснован подход к расчету содержания суммы антраценпроизводных в ЛРС, предусматривающий использование соответствующего стандартного образца (франгулин А, сеннозид В, 8-О-глюкозид эмолина, руберитриновая кислота) или теоретического значения удельного показателя поглощения для вышеперечисленных антраценпроизводных в разработанных методиках.

Диссертантом разработаны составы и способы получения новых лекарственных препаратов - сиропов крушины, жостера, листьев сенны, марены, а также густого экстракта плодов сенны. Автором разработаны, адаптированы и апробированы методики качественного и количественного анализа лекарственных препаратов на основе сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды.



Достоверность результатов диссертационных исследований подтверждается большим массивом экспериментальных данных, полученных с использованием современных фармакогностических, химических, хроматографических (колоночная, тонкослойная, высокоэффективная жидкостная хроматография), технологических методов, а также спектральных методов (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия), различных химических превращений, а также методов исследования специфической фармакологической активности.

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

Достоверность, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных методов исследования при выполнении работы, весомым объемом экспериментальных данных, тщательной статистической оценкой экспериментальных данных, осуществленной в соответствии с требованиями ГФ РФ XIII издания. В процессе научного исследования диссертантом проведен большой объем экспериментальной работы.

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

Разработанные А.А. Шмыгаревой методики качественного и количественного анализа антрагликозидов включены в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания в фармакопейные статьи «Крушины ольховидной кора», «Жостера слабительного плоды».

Разработанные диссертантом методики качественного и количественного анализа сырья и лекарственных препаратов фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, могут быть использованы в практической фармации, а именно на фармацевтических предприятиях и в центрах контроля качества лекарственных средств.

Обоснованы составы и методы получения новых лекарственных препаратов - «Сенны сироп», «Крушины сироп», «Жостера слабительного сироп», «Марены красильной сироп», «Густой экстракт плодов сенны», определены показатели качества и методы их оценки, отвечающие требованиям к анализу современных лекарственных препаратов.

Результаты диссертационных исследований используются в работе ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», ГАУЗ «Оренбургский информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения», ЗАО «Самаралектравы», а

так же внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России на кафедре управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России на кафедре химии фармацевтического факультета, кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, кафедре фармацевтической технологии.

Полученные результаты диссертационного исследования представляют интерес для совершенствования учебного процесса по курсам «Фармакогнозия», «Фармацевтическая химия» в рамках изучения стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов, содержащих антрагликозиды и флавоноиды.

## **5. Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа А.А. Шмыгаревой состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 262 отечественных и 76 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 60 таблицами и 137 рисунками.

*Во введении* диссертантом обосновывается выбор темы, рассматривается ее актуальность и степень разработанности; приводятся цели и задачи исследования; основные положения, выносимые на защиту; описывается научная новизна, теоретическая и практическая значимость, приводятся сведения о публикациях и апробации работы.

*В первой главе* приведены результаты анализа 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 официальной, традиционной и народной медицине. Систематизирована информация о подходах к анализу сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, применяемых в Российской Федерации и других странах.

*Вторая глава* включает объекты и методы исследования. Изложены методики определения подлинности и количественного содержания БАС в лекарственном растительном сырье фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды.



В третьей главе описаны результаты морфолого-анатомического анализа сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды (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 четвертой главе приводятся результаты фитохимических исследований лекарственного растительного сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, а также изложены результаты выделения индивидуальных БАС с их характеристикой.

В пятой главе описаны разработанные методики качественного и количественного анализа сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды.

Шестая глава включает 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. Приведены 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.).

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

Следует отметить грамотный научный стиль изложения материала и описания полученных результатов исследования. В частности, анализ диссертации позволяет сделать вывод о четком соблюдении последовательности в логике изложения, об использовании научной терминологии, о глубине проработки каждого направления диссертационного исследования.

В целом по диссертационной работе А.А. Шмыгаревой не возникло принципиально критических вопросов, однако, есть ряд замечаний и уточняющих вопросов.

1. Опечатки, орфографические ошибки, неудачные выражения, ошибки в пунктуации и др. (стр. 52, 53, 76, 79, 192, 197, 228, 231).

2. Колленхима - первичная механическая ткань, выявлено три вида колленхимы - пластинчатая, уголовая и рыхлая. При описании поперечного среза черешка листа сены александрийской автор приводит название колленхимы - цит. «...слой колленхимы округлого типа, представленный...» (стр.78). Какой тип колленхимы характерен для черешков листьев сенны?

3. При описании поперечного среза корней марены красильной автором указывается: цит. «Между сосудами расположены группы желтоватых одревесневших лубяных волокон с толстыми стенками, окруженными кристаллоносной обкладкой» (стр. 90). Лубяные волокна всегда сопровождают флоэму и в ксилеме не встречаются. Это другая, вторичная механическая ткань, характерная для ксилемы.

4. При описании поперечного среза корня ревеня тангутского автор отмечает, что покровная ткань вторичная – пробка (феллема), глубже залегает основная паренхима коровой части корня, далее коровая паренхима переходит в слой феллодермы. Не понятно где залегает феллодерма – под коровой паренхимой или выше ее – под феллагеном?

5. Определение подлинности листьев и плодов сенны автор рекомендует осуществлять путем обнаружения не только сеннозида В, но и доминирующих компонентов в листьях - неореина, кемпферола-3-О-гентиобиозида, 8-О-β-D-глюкопиранозида торахризона и в плодах - реина, изорамнетин-3О-гентиобиозида, 8-О-глюкозида торахризона, имеющих диагностическое значение (стр. 155, 157). Однако, при анализе хроматографических профилей водно-спиртовых извлечений из плодов и листьев сенны александрийской (рис.5.1., 5.2.) автор не указывает на присутствие сеннозида В. Возникает вопрос - как обнаружить сеннозид В в плодах и листьях сенны александрийской наряду с выше обозначенными веществами?

6. Автором отмечается, что неореин, впервые выделенный из листьев сенны александрийской, является доминирующим компонентом водно-спиртовых извлечений плодов и листьев сенны александрийской (стр.165). Для данного вещества установлено время удерживания при исследовании методом ВЭЖХ. Однако, в дальнейшем, автор рекомендует использовать метод ВЭЖХ исключительно для качественного анализа плодов и листьев сенны александрийской из-за низкого содержания сеннозида В. Возникает вопрос – почему не использовать метод ВЭЖХ для количественного определения неореина в листьях сенны александрийской?



7. Проводились ли автором исследования электронных спектров поглощения в УФ- и видимой области света доминирующих биологически активных веществ, выделенных из листьев и плодов сенны александрийской? Почему расчет содержания антрагликозидов в сырье сенны и препаратах на ее основе проводили в пересчете на сеннозид В, который содержится в минорных количествах?

8. В разработанных диссертантом методиках количественного определения антрагликозидов в исследуемых объектах указано, что испытуемый раствор готовят при нагревании на кипящей водяной бане смеси 1 мл спирто-водного извлечения из сырья и 50 мл щелочно-аммиачного раствора в течение 15 минут. Известно, что при взаимодействии антрагликозидов со щелочью образуется интенсивно окрашенные соединения и интенсивность окраски с течением времени усиливается. В связи с этим возникает вопрос - проводились ли испытания влияния продолжительности экспозиции испытуемого раствора с щелочно-аммиачным раствором на кипящей водяной бане на показатель поглощения? Почему в качестве раствора сравнения использовали воду очищенную, а не щелочно-аммиачный раствор?

Вышеуказанные 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»**

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 актуальной и важнейшей научной проблемы современной фармацевтической химии и фармакогнозии в области стандартизации

сырья и лекарственных препаратов фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, что позволяет охарактеризовать ее как новое научное направление в области фармации.

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**

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](mailto: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