

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования Института дополнительного профессионального образования, доктора фармацевтических наук, доцента **Латыповой Гузели Минулловны** 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

Актуальность выполненного исследования. Одним из важных направлений современной медицинской и фармацевтической науки является создание новых эффективных и безопасных отечественных лекарственных препаратов. Как известно, большинство лекарственных препаратов растительного происхождения характеризуется поливалентным воздействием на организм человека, минимальным количеством побочных эффектов, что обеспечивает возможность длительного использования их при лечении хронических заболеваний, особенно это важно для таких социальных групп населения, как пенсионеры и дети. Слабительные средства являются одной из широко используемых групп лекарственных препаратов, применяемых в коррекции функциональных нарушений деятельности пищеварительной системы. В данной группе значительный удельный вес занимают лекарственные растительные препараты (ЛРП). Для многих групп растительных веществ характерны слабительные свойства, но максимальный фармакологический эффект достигается у растений, содержащих антраценпроизводные и их гликозиды (антрагликозиды).

Для создания новых лекарственных препаратов на основе коры крушины ломкой, плодов жостера слабительного, листьев и плодов сенны александрийской, корней марены красильной необходимо глубокого изучить химический состав и усовершенствовать методы стандартизации. Литературные данные химического состава сырья, фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды не лишены противоречивости, и фитохимические аспекты показателей качества сырья нуждаются в дальнейшем изучении. Зарубежные методики стандартизации (Фармакопея Китайской Народной Республики, Европейская Фармакопея) не всегда направлены на определение веществ, специфичных для исследуемого вида сырья. Для расширения возможностей комплексного использования

лекарственного растительного сырья (ЛРС) необходимо подробное изучение химического состава сырья для создания научно обоснованных методик качественного анализа и количественного определения содержания биологически активных соединений (БАС).

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность. В результате проведенного морфологического и анатомо-гистологического исследования листьев и плодов сенны александрийской, корней марены красильной и ревеня тангутского, листьев и побегов алоэ древовидного, порошка коры крушины ломкой и плодов жостера слабительного выявлены дополнительные анатомо-гистологические признаки. С помощью комплекса хроматографических методов: УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии автором 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), и новое природное соединение - 1,7-дигидрокси-3-карбоксиантрахинон. Определено, 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 с точки зрения определения подлинности данных видов сырья представляют большой интерес.

Разработаны новые методологические подходы к стандартизации сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, 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. 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.

Для новых лекарственных препаратов (сиропа листьев сенны, сиропа марены, сиропа крушины, сиропа жостера, густого экстракта плодов сенны) разработаны состав и способ получения. Методика качественного и количественного анализа, разработанные для сырья фармакопейных

растений, содержащих антрагликозиды, были адаптированы и апробированы для новых лекарственных препаратов на основе исследуемых видов ЛРС.

При выполнении диссертационной работы использовались фармакогностические, химические, хроматографические (колоночная, тонкослойная, высокоэффективная жидкостная хроматография), технологические методы, а также спектральные методы (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия), методы исследования фармакологической активности. Структура веществ устанавливалась с помощью ЯМР-спектроскопии (спектрометр «Bruker AM 300» (300 МГц)), масс-спектрометрии (масс-спектрометр «Kratos MS-30»), ИК-спектроскопии («Nicolet iS5» Thermo), УФ-спектроскопии (спектрофотометр «Specord 40» Analytik Jena, UNICO 2800), ТСХ, химических превращений и сравнением с рабочими и государственными стандартными образцами веществ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций диссертационного исследования подтверждаются адекватностью выбора современных методов исследования, большим массивом проработанного экспериментального материала, статистической обработкой аналитических данных в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIII издания, корректной трактовкой результатов исследований.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования. Полученные диссертантом результаты комплексного фармакогностического исследования имеют несомненное научно-практическое значение в области фармакогнозии и фармацевтической химии. Результаты проведенных исследований позволяют усовершенствовать стандартизацию лекарственного растительного сырья и препаратов на их основе с использованием современных методов анализа.

Результаты диссертационных исследований используются в производственном процессе ЗАО «Самаралектравы», в работе государственного автономного учреждения здравоохранения «Оренбургский информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения», государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», а так же в учебных процессах 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

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе в курсах «Фармакогнозия», «Фармацевтическая химия» в медицинских и фармацевтических вузах при изучении разделов стандартизации лекарственного растительного сырья и препаратов, содержащих антраценпроизводные и флавоноиды.

Фармакопейные статьи «Крушины ольховидной кора» и «Жостера слабительного плоды», разработанные диссертантом А.А. Шмыгаревой включены в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа изложена на 356 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, 4 из которых являются экспериментальными, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, общих выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 60 таблицами и 137 рисунками. Список цитируемой литературы включает 262 отечественных и 76 зарубежных источника.

Во введении автор 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.

В главе 1 диссертации автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы на предмет исследований сенны александрийской, марены красильной, ревеня тангутского, алоэ древовидного, крушины ломкой, жостера слабительного. В главе 1 отражены 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 описаны объекты и использованные в диссертационной работе методы исследования. Приведены методики определения подлинности и количественного содержания БАС в лекарственном растительном сырье фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды.

В главе 3 описаны результаты морфолого-анатомического анализа сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды.

В главе 4 представлены результаты фитохимических исследований лекарственного растительного сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды (листьев и плодов сенны александрийской, корней марены красильной, коры крушины ломкой, плодов жостера слабительного), и результаты выделения индивидуальных БАС.

В главе 5 приводятся результаты по разработке методик качественного и количественного анализа сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды.

Глава 6 посвящена результатам 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.).

Диссертационная работа А.А. Шмыгаревой выполнена на высоком современном методическом уровне и характеризуется высокой теоретической и практической значимостью проведенных исследований.

В ходе ознакомления с работой возникли некоторые замечания и вопросы уточняющего характера:

1. Для определения подлинности исследуемых видов сырья в качестве стандартных образцов использованы выделенные Вами вещества. Например, для листьев сенны александрийской кемпферол-3-О-гентиобиозид, неореин, 8-О-β-D-глюкопиранозид торахризона; для плодов названного растения – реин, изорамнетин-3-О-гентиобиозид, 8-О-глюкозид торахризона и др. Разработаны ли показатели качества, методики стандартизации и НД на используемые стандартные образцы?

2. В главе 5 «Совершенствование стандартизации фармакопейных растений, содержащих антраценпроизводные» для стандартизации отдельных видов сырья предлагается ИК-спектроскопия. Какие характеристики ИК-спектра водно-спиртового извлечения из листьев сенны александрийской позволили дать заключение о доминирующем содержании неореина, а не других веществ?

3. При исследовании качественного состава водно-спиртовых извлечений из отдельных видов сырья использован метод ВЭЖХ, как определялось доминирование одних веществ над другими?

4. Для анализа листьев сенны александрийской, коры крушины ломкой разработаны методики количественного определения суммы антраценпроизводных. Проводилось ли сравнение результатов количественного определения суммы антраценпроизводных по существующим методикам (например, ГФ РФ XIII издания) и методикам, разработанным Вами, если да, то каковы результаты?

5. В приведенном проекте ФС «Крушины ломкой кора» в разделе «Количественное определение» в качестве стандартного образца используется франгулин А. Проводилось ли Вами определение его удельного показателя поглощения или были использованы данные литературы?

6. Почему в качестве основы для изготовления ЛП «Крушины сироп», «Жостера сироп», «Сенны сироп», «Марены сироп» была использована сахароза, определялась ли стабильность полученных сиропов, а также такие параметры качества, как плотность, показатель преломления, значение pH в соответствии с ОФС.1.4.1.0012.15 «Сиропы»?

Указанные замечания носят уточняющий характер и могут найти продолжение в ходе дальнейших исследований.

Имеются замечания редакционного плана, не снижающие достоинства настоящей диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

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

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 научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы современной фармакогнозии и фармацевтической химии по изучению и

разработке подходов к стандартизации сырья и препаратов фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, а также выделению биологически активных веществ.

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:

профессор кафедры послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, доцент

(14.04.02–фармацевтическая химия, фармакогнозия)

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон: +7 (347)-272-60-67, 8-9177-52-51-74,

e-mail: 79177525174@yandex.ru

Г. М. Латыпова

Латыпова Гузель Минулловна

«__» _____ 2017 г.

