



ОТЗЫВ

ведущего учреждения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации *Шмыгаревой Анны Анатольевны* на тему «*Экспериментально-теоретическое обоснование подходов к стандартизации сырья и лекарственных препаратов фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды*», представленной на соискание учёной степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность проблемы.

Как и прежде, актуальной остается проблема создания новых лекарственных препаратов (ЛП) растительного происхождения, в связи с увеличением спроса. При рациональном применении растительные препараты как правило, не вызывают побочных эффектов и обладают широким спектром фармакологической активности. Применение фитопрепаратов актуально при лечении ряда хронических заболеваний, терапия которых носит длительный характер. В связи с этим является актуальным поиск новых источников растительного сырья, содержащего биологически активные соединения (БАС), в том числе антраценпроизводные и флавоноиды.

Наибольший интерес для создания представляет группа слабительных лекарственных растений, содержащих антраценпроизводные перспективный источник слабительных лекарственных препаратов – крушина ломкая, жостер слабительный, сенна александрийская. Терапевтическое действие крушины ломкой, жостера слабительного и сенны александрийской обусловлено антраценпроизводными, в частности, франгулином А и сеннозидом В, поэтому именно данный класс биологически активных соединений имеет особое значение с точки химической стандартизации сырья и препаратов данных растений.

В рамках разработки современных подходов к анализу лекарственного растительного сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, актуальным является дальнейшее изучение анатомо-диагностических признаков, и исследование химического состава.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (№ Гос. регистрации 01200900568 до 28.04.2015; с 28.04.2015 № Гос. регистрации 115042810034; наименование НИОКР - «Комплексные исследования по разработке лекарственных средств природного и синтетического происхождения»).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Шмыгаревой А.А. выявлены отличительные диагностические признаки сырья в результате проведения морфолого-анатомических и гистологических исследований листьев и плодов сенны александрийской, корней марены красильной и ревеня тангутского, листьев и побегов алоэ древовидного, порошка коры крушины ломкой и плодов жостера слабительного. Из лекарственного растительного сырья, содержащего антрахиноны выделено и охарактеризовано 18 индивидуальных веществ, а именно из листьев сенны александрийской 6 индивидуальных веществ (8-О-β-D-глюкопиранозид торахризона (производное нафталина), кемпферол-3-О-гентиобиозид (флавоноид), антраценпроизводное, названное нами неореином, который является новым природным соединением и имеет строение 1,7-дигидрокси-3-карбоксиантрахинона, реин (антрахинон), торахризон (производное нафталина), кемпферол (флавоноид); из плодов сенны александрийской выделено 6 индивидуальных веществ (изорамнетин-3-О-гентиобиозид (флавоноид), кемпферол-3-О-гентиобиозид (флавоноид), 1,8-дигидрокси-3-карбоксиантрахинон (реин), сеннозид В (антрагликозид), сеннинин (антрахинон) и изорамнетин (флавоноид); из корней марены красильной выделено 1 индивидуальное вещество (руберитриновая кислота); из коры крушины ломкой и плодов

жостера слабительного выделено 5 основных индивидуальных веществ, 4 из них относятся к антраценпроизводным (франгулин А, франгулин В, 1-О-β-D-глюкопиранозид эмодин эмодин), одно выделенное вещество относится к флавоноидам (3-О-рутинозид рамнетина). При этом доминирующими компонентами листьев сенны александрийской - неореин, кемпферол-3-О-гентиобиозид и 8-О-β-D-глюкопиранозид торахризона, плодов сенны александрийской – реин, корней марены красильной – руберитриновая кислота, коры крушины ломкой - франгулин А и франгулин В, плодов жостера слабительного – 3-О-рутинозид рамнетина и эмодин-1-О-β-D-глюкопиранозид.

Шмыгаревой А.А. на основании результатов химического исследования лекарственного растительного сырья, содержащего антрахиноны разработаны методики качественного и количественного определения антраценпроизводных с использованием ИК-, УФ-спектроскопии, ВЭЖХ, ТСХ и соответствующего стандартного образца (франгулин А, сеннозид В, 8-О-глюкозид эмодин, руберитриновая кислота) или теоретического значения удельного показателя поглощения для вышеперечисленных антраценпроизводных.

В ходе диссертационного исследования Шмыгаревой А.А. были разработаны состав и способ получения новых лекарственных - сиропа крушины, сиропа жостера, сиропа листьев сенны, сиропа марены, густого экстракта плодов сенны. Методики стандартизации, разработанные для сырья фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды, были адаптированы и апробированы для лекарственных препаратов на основе исследуемых видов ЛРС.

Экспериментальные данные полученные в ходе диссертационных исследований получены 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.

Достоверность научных положений и выводов обеспечивает объем полученных данных, количество используемого материала, а также применение современных методов анализа и статистической обработки, с помощью программ Microsoft Excel в соответствии с требованиями ГФ РФ XIII издания. Методики количественного определения содержания суммы антраценпроизводных в сырье сенны александрийской и марены

красильной, разработанные А.А. Шмыгаревой отвечают параметрам валидации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Основные положения исследования доложены на 19 Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликована 55 печатных работ (из них 34 статья в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России), получены 3 патента РФ на изобретение, издана 1 монография, разработаны 2 фармакопейные статьи «Крушины ольховидной кора», «Жостера слабительного плоды» (ГФ РФ XIII издания, 2015 г.).

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Кроме того, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается адекватностью выбора методов исследования, достаточным объемом полученного экспериментального материала, статистической обработкой аналитических и фармакологических данных, корректной трактовкой результатов исследования.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Результаты диссертационных исследований А.А. Шмыгаревой в изданной монографии, а так же в двух фармакопейных статьях «Крушины ольховидной кора», «Жостера слабительного плоды». Полученные результаты внедрены на федеральном и региональном уровнях. В частности они 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»; медицинских и фармацевтических вузов системы Минздрава России.

Проведенные диссертационные исследования позволили: выявить отличительные морфолого-анатомические признаки характерные для определенного вида лекарственного растительного сырья, содержащего антрахиноны; выделить и установить структуры веществ сырья 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; разработать новые подходы к стандартизации сырья фармакопейных растений, содержащих антрахиноны; разработать состав и способ получения сиропа крушины, сиропа

жостера, сиропа листьев сенны, сиропа марены, густого экстракта плодов сенны; адаптировать и апробировать методики стандартизации сырья для новых лекарственных препаратов на их основе; сравнить фармакологическую эффективность лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья, содержащего антрахиноны.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Методики качественного и количественного анализа сырья и лекарственных препаратов фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды разработанные А.А. Шмыгаревой могут быть использованы на фармацевтических предприятиях и центрах контроля качества лекарственных средств для целей стандартизации лекарственного растительного сырья и препаратов. Результаты диссертационных исследований могут быть использованы в учебном процессе в медицинских и фармацевтических вузах (факультетах), а именно в курсах предметов «Фармакогнозия», «Фармацевтическая химия» при изучении биологически активных соединений, и при выполнении курсовых работ по соответствующей тематике.

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 СамГМУ 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».

В Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания включены фармакопейные статьи «Крушины ольховидной кора», «Жостера слабительного плоды», разработанные Шмыгаревой А.А.

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.

При общей положительной оценки диссертационной работы А.А. Шмыгаревой, возникли следующие вопросы и замечания.

1. На странице 24, глава 1, раздел 1.1 автором приведена классификация растений, содержащих антраценпроизводные, в которой автор разделил их на 2 группы:

1) Растения, содержащие антраценпроизводные в качестве ведущей группы БАС;

2) Растения, содержащие флавоноиды и антраценпроизводные.

Не понятно, почему автор не выделил еще одну группу: «Растения, содержащие антраценпроизводные и дубильные вещества», т.к. в таблице 1.1 приведены растения и сырье, содержащие именно эти классы биологически активных соединений.

2. В тексте диссертации диссертантом приводится одновременно много ссылок, например на стр. 32 одновременно приводится 9, 12, 13 ссылок на литературные источники, стр. 74 – 8 ссылок и т.д.

3. В главе 3 «Морфолого-анатомическое исследование растений, содержащих антраценпроизводные» при описании экспериментальных исследований автор приводит ботаническое описание исследуемых растений, это не экспериментальные данные, а общеизвестные факты, лучше было бы привести морфологическое описание сырья.

4. Далее в выводе 1 по главе 3 звучит, что приведены морфолого-анатомические исследования сырья, а в данной главе имеются лишь анатомические исследования.

5. На наш взгляд не совсем удачно расположена таблица 5.1 в главе 5, желательно было бы ее поместить после проведенных экспериментальных исследований качественного и количественного анализа.

6. В главе 6 желательно было бы привести более подробно технологические исследования, дать технологическую схему, хотя бы для одного вида сырья, тем более, что в теоретической значимости автор пишет, что им научно обоснован состав и технология получения сиропов.

7. В выводе 1 по главе 4 написано, что из листьев сенны выделено 3 индивидуальных соединения, а в общих выводах (вывод 3) указано, что из данного сырья выделено 6 соединений. Чем автор это может объяснить?

8. В диссертации довольно много старой литературы 70-х, 80-х, 90-х годов.

9. В работе имеются научные выражения, опечатки, стилистические погрешности.

Однако перечисленные замечания не снижают ценности работы.

Заключение.

Диссертационная работа Шмыгаревой Анны Анатольевны на тему «Экспериментально-теоретическое обоснование подходов к стандартизации сырья и лекарственных препаратов фармакопейных растений, содержащих антрагликозиды», представленная на соискание учёной степени доктора фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-

квалификационным исследованием по актуальной проблеме, результаты которой имеют существенное значение для современной фармакогнозии.

В исследовании Шмыгаревой Анны Анатольевны решена крупная практическая проблема – исследования фармакопейных растений, содержащих антраценпроизводные, направленные на разработку новых методических и методологических подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и созданию на их основе лекарственных растительных препаратов слабительного действия.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов 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.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фармакогнозии и ботаники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от «31» августа 2017 г.).

Заведующая кафедрой фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России доктор фармацевтических наук (шифр специальности: 15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор **Бубенчикова Валентина Николаевна**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

305041 г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Телефон 8(4712) 58-07-39

e-mail: fg.ksmu@mail.ru

«05» 09 2017 г.

