

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктора фармацевтических наук,

доцента Шмыгаревой Анны Анатольевны

по диссертации Имачуевой Джавгарат Руслановны на тему: «Сравнительное фармакогностическое исследование некоторых видов рода копеечник (*Hedysarum* L.), произрастающих на территории Северного Кавказа», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

По данным ВОЗ в настоящее время проводится ряд клинических исследований, в рамках которых изучаются лекарственные средства как официальной, так и народной медицины, для профилактики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19. Вирусные инфекции представляют большую опасность, не только вызывая поражения различных органов и систем организма, но также провоцируя аллергические и онкологические заболевания. Не всегда иммунитет, приобретённый после перенесённого заболевания или вакцинации, остаётся стойким и исключает рецидив. В этом аспекте представляет научный интерес поиск новых источников противовирусных лекарственных препаратов, как новых молекул, так и уже известных соединений. Примером является полученный из ксантона мангиферина лекарственный препарат «Алпизарин», фармакотерапевтический потенциал которого полностью не раскрыт. Он обладает не только подтверждённым доклиническими и клиническими испытаниями противовирусным действием в отношении вирусов герпеса, оспы, гриппа, но также иммуностимулирующим, антибактериальным и противовоспалительным. Источником мангиферина являются лишь два представителя семейства *Fabaceae* – *Hedysarum flavescens* Rgl. et Sohmalh. и *Hedysarum alpinum* L., хотя род *Hedysarum* L. насчитывает около 300 видов, 17 из которых произрастают на Северном Кавказе. Таким образом, расширение номенклатуры сырьевых источников фармацевтических субстанций противовирусного действия и разработка методик оценки их качества согласно принципу «сквозной стандартизации» является актуальным научным направлением.

6	Листов	Вх. № 51
11		05 2021г.
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации		
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76		

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В ходе морфолого-анатомического исследования видов рода *Hedysarum* L. (*Hedysarum caucasicum* M.Bieb., *Hedysarum daghestanicum* Rupr. ex Boiss., *Hedysarum grandiflorum* Pall.) автором работы выявлены диагностические признаки, позволяющие идентифицировать указанные виды сырья.

Проведены молекулярно-генетические исследования и определены морфометрические показатели, позволяющие устанавливать корреляции между морфологическими, молекулярно-генетическими и фитохимическими показателями видов, отнесенных к определенным секциям рода, а также осуществить прогноз накопления ксантонов в ранее не исследуемых видах.

Выполнены интродукционные исследования *Hedysarum caucasicum* M.Bieb., *Hedysarum daghestanicum* Rupr. ex Boiss., *Hedysarum grandiflorum* Pall. на территории Горного ботанического сада ФГБУН ДФИЦ РАН (станция Цудахар), определены основные фазы развития, составлены фенологические спектры.

Проведено комплексное изучение качественного анализа и количественного содержания суммы ксантонов и, собственно, мангиферина методами тонкослойной и бумажной хроматографии, УФ-спектрофотометрии, капиллярного зонного электрофореза, а также высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Разработана методика определения количественного содержания суммы ксантонов в пересчете на мангиферин методом УФ-спектрофотометрии. В результате установлено, что наибольшим количественным содержанием суммы ксантонов в пересчете на мангиферин отличается трава *Hedysarum caucasicum* M.Bieb (0,62±0,021%). Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования травы *Hedysarum caucasicum* M.Bieb, как дополнительного сырьевого источника мангиферина. Проведена валидация методики количественного определения суммы ксантонов в пересчете на мангиферин в траве *Hedysarum caucasicum* M.Bieb.; на основании полученных данных установлено, что предложенная методика является высокочувствительной, воспроизводимой и пригодной для использования.

Имачуевой Д.Р. обнаружены такие биологически активные вещества, как флавоноиды, лейкоантоцианы, дубильные вещества, полисахариды, сапонины (тритерпеновые соединения). В траве исследуемых видов рода *Hedysarum* L. обнаружено присутствие аминокислот, основная часть которых относится к группе незаменимых аминокислот, наличие пролина и фенилаланина доказывает присутствие ксантонов.

На основе проведенных исследований автором работы разработана методика определения количественного содержания суммы ксантонов в пересчете на мангиферин в условиях производства, а также методика стандартизации, ставшая основанием для разработки проекта ФС «Копеечника кавказского трава».

Достоверность полученных результатов подтверждается экспериментальными данными, которые были получены с использованием таких современных методов исследования, как цифровая микроскопия, тонкослойная хроматография, УФ-спектроскопия, капиллярный электрофорез, ВЭЖХ и статистически обработаны.

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 в работе современных адекватных методов исследования, 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 XIV издания. Следует отметить, что диссертантом проведен большой объем экспериментальной работы.

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

Полученные автором результаты представляют интерес для внедрения в учебный процесс по курсу «Фармакогнозия» в медицинских и фармацевтических вузах, а также для использования при проведении научных исследований лекарственного растительного сырья, содержащего ксантоны. Возможно внедрение результатов диссертационного исследования в работу центров сертификации и контроля качества лекарственных средств и фармацевтических предприятий. В ходе исследования разработаны методики для качественного и количественного анализа травы видов рода *Hedysarum* L. По результатам диссертационного исследования разработан проект фармакопейной статьи на новый вид лекарственного растительного сырья «Копеечника кавказского трава».

Важно также подчеркнуть, что результаты диссертационных исследований уже внедрены в учебный и научный процесс кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»

Минздрава России и кафедры фармации ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России, в производственный процесс ЗАО «ВИФИТЕХ», ООО «Витаукт-Пром» и в работу Горного ботанического сада ФГБУН ДФИЦ РАН.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 135 отечественных и 83 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 45 рисунками.

Глава 1 включает в себя современное состояние изученности растений рода копеечник (*Hedysarum* L.) флоры Кавказа. В главе 2 приведена характеристика объектов и методов исследования. Морфолого-анатомические и молекулярно-генетические виды анализа представлены в главе 3. Глава 4 посвящена результатам фитохимических исследований перспективных видов рода *Hedysarum* L. В 5 главе приводится разработка методик стандартизации сырья исследуемых видов. Глава 6 содержит результаты интродукционных исследований изучаемых видов.

По теме диссертации опубликовано 15 работ, 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах (Scopus) и 1 научная монография.

Данные диссертации используются в практической работе Горного ботанического сада ФГБУН ДФИЦ РАН, ЗАО «ВИФИТЕХ» и ООО «Витаукт-Пром», а также в учебном процессе на кафедрах: фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и фармации ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

Вопросы и замечания:

1. Вами проведено сравнительное морфолого-анатомическое исследование, а также количественный анализ трех видов копеечника (крупноцветкового, кавказского и дагестанского), однако проект фармакопейной статьи вы предлагаете исключительно на копеечник кавказский. Вы преследовали цель определения недопустимой примеси к копеечнику кавказскому?

2. В главе 5 не указана подвижная фаза для ТСХ, при которой происходит наиболее четкое разделение веществ в изучаемых видах копеечника, однако в проекте фармакопейной статьи вы приводите БУВ, почему выбрана именно эта система?

3. Разработанная Вами методика количественного определения спектрофотометрическим методом многостадийна, чем вы объясняете введение стадии кислотного гидролиза?

4. Для количественного анализа мангиферина вы предлагаете метод ВЭЖХ, однако в пункте 4.3.3 не указана подвижная фаза, режим хроматографирования и судя по рисункам хроматограмм испытуемых растворов между пиком мангиферина и неизвестным веществом около минуты, какие подвижные фазы вы использовали?

5. В таблице 16 диссертации приведены результаты определения величины удельного показателя поглощения мангиферина, какую формулу для расчета Вы использовали?

6. Почему при микроскопическом анализе сравниваемых видов сырья вы не изучали венчик и чашечку, так как значимых анатомических отличий в стеблях, листьях и черешках на мой взгляд нет.

7. Результаты анализа хромосомных чисел приведенные в 3 главе диссертации получены Вами или это данные из литературных источников, так как Вы ссылаетесь не только на свои статьи?

8. В главе 4 пункт 4.1 нет методики выделения суммы основных групп биологически активных веществ, приведены только результаты содержания экстрактивных веществ. Раскройте суть методики, разработанной Вами.

9. Какие из климатических факторов в большей степени влияют на урожайность видов рода *Hedysarum* L.

10. Почему для экстракции вами был выбран спирт этиловый 70%, если в таблице 13, пункт 4.1 максимальный выход экстрактивных веществ с применением воды.

11. В диссертационной работе имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности.

Указанные замечания не принципиальны, вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности и актуальности диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата Имачуевой Джавгарат Руслановны полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные положения и выводы. Диссертационная работа Имачуевой Д.Р. соответствует паспорту специальности 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия по следующим пунктам: 5 – «Изучение вопросов рационального использования ресурсов лекарственного растительного сырья с учетом влияния различных факторов на накопление биологически активных веществ

в сырье»; 6 – «Изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе».

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

Таким образом, диссертационная работа Имачуевой Джавгарат Руслановны на тему: «Сравнительное фармакогностическое исследование некоторых видов рода копеечник (*Hedysarum* L.), произрастающих на территории Северного Кавказа», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи в области фармацевтической химии и фармакогнозии по изучению видов рода *Hedysarum* L. в качестве лекарственного растительного сырья.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Имачуевой Джавгарат Руслановны 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 01.10.2018 г. № 1168), 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 управления и экономики
фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Оренбургский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
460000, Российская Федерация, Оренбургская область,
г. Оренбург, ул. Советская, 6. Телефон (рабочий): (3532) 50-06-06 (520);
адрес электронной почты: a.shmygareva@mail.ru;
доктор фармацевтических наук, доцент,
14.04.02 - Фармацевтическая химия,
фармакогнозия.

Шмыгарева Анна Анатольевна

28.04.2021
С отзывом
ознакомлена
11.05.2021



Личную подпись
заверяю
Начальник отдела кадров