

ОТЗЫВ

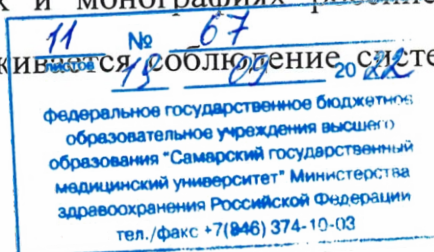
официального оппонента заведующего кафедрой фармакогнозии, доктора фармацевтических наук, профессора Белоноговой Валентины Дмитриевны по диссертации Рязановой Татьяны Константиновны на тему:

«Теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, содержащих биологически активные вещества ароматической и терпеноидной природы», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Лекарственные средства растительного происхождения составляют значительную часть ассортимента и являются востребованными на российском и мировом фармацевтических рынках. В то же время лекарственное растительное сырье (ЛРС) и лекарственные растительные препараты (ЛРП) являются наиболее сложными объектами из лекарственных средств при разработке методик качественного и количественного анализа соединений, определяющих их биологическую активность. Для анализа ЛРС и ЛРП используется комплекс физических, физико-химических, химических и биологических методов анализа (морфолого-анатомические исследования, ультрафиолетовая спектрофотометрия, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, инфракрасная спектрометрия, генетические исследования и т.д.). При этом актуальной проблемой остаётся выбор анализируемого вещества (индивидуальное вещество, группа биологически активных соединений), выбор метода анализа и индивидуального вещества, в пересчете на которое рассчитывается содержание суммы биологически активных соединений.

Кроме этого, в фармакопейных статьях и монографиях российской и зарубежных фармакопей не всегда прослеживается



подхода к сквозной стандартизации в ряду «лекарственное растительное сырье-растительная фармацевтическая субстанция-лекарственный растительный препарат». Для этих целей необходимо обеспечить гармонизацию методик идентификации и количественного определения БАС в ЛРС и ЛРП.

В связи с этим актуальным направлением является разработка концепции системного подхода к анализу ЛРС и ЛРП, включающей алгоритм выбора метода анализа ЛРС с учетом его целевого назначения, а также алгоритм разработки методики количественного определения БАС с учетом их физико-химических и спектральных характеристик.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

На основании результатов исследований по разработке подходов к стандартизации ЛРС и ЛРП, содержащих биологически активные соединения ароматической и терпеноидной природы: фенилпропаноиды (элеутерококка колючего корневища и корни, сирени обыкновенной кора, родиолы розовой корневища и корни), флавоноиды (бессмертника песчаного цветки), сапонины (аралии маньчжурской корни, солодки корни), антраценпроизводные (алоэ древовидного листья) и других растительных объектов – впервые сформулирована концепция системного подхода к анализу ЛРС и ЛРП, обосновывающая выбор метода анализа и алгоритм разработки методики количественного определения действующих компонентов для растительного сырья и препаратов на его основе.

Впервые обоснована и научно аргументирована методология выделения веществ из изучаемых видов ЛРС (толокнянки обыкновенной листья, аралии маньчжурской корни, алоэ древовидного листья и др.). Показано, что одной из важнейших характеристик при оценке подлинности и степени чистоты арбутина как стандартного образца, являются результаты ^1H -ЯМР-спектроскопии.

Из толокнянки обыкновенной листьев впервые выделено вещество с антибактериальной активностью - этиловый эфир *n*-дигалловой кислоты, который является новым природным соединением. Впервые выявлена антибактериальная активность этилового эфира *n*-дигалловой кислоты в отношении тестовых культур грамположительных бактерий *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Выделенная из толокнянки листьев 1,3,6-тригаллоилглюкоза в дозе 10 мг/кг способствовала значительной стимуляции диуреза на 34 % ($p = 0,014$) и натрийуреза на 37 % ($p = 0,015$) в течение 4 ч эксперимента, дополнительно стимулируя калийурез и креатининурез в течение 24 ч опыта на 36 % ($p = 0,048$) и на 48 % ($p = 0,003$), соответственно.

С использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в изократическом режиме элюирования, впервые разработаны и валидированы методики количественного определения глицирама и ликуразида в солодки корнях и препаратах на их основе, сирингина в ЛРС и ЛРП сирени обыкновенной и элеутерококка колючего, розавина и салидрозида в ЛРС и ЛРП родиолы розовой, арбутина в ЛРС и ЛРП толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной, алоэнина в ЛРС и ЛРП алоэ древовидного, изосалипурпозиды в ЛРС и ЛРП бессмертника песчаного. Разработана и валидирована методика количественного определения суммы антраценпроизводных методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на барбалоин в ЛРС и ЛРП алоэ древовидного.

Впервые разработана и валидирована методика определения суммы биологически активных фенилпропаноидов, спектрофотометрическим методом в пересчете на элеутерозид В (сирингин).

Впервые обоснована методика количественного определения суммы сапонинов аралии (аралозидов) в корнях методом спектрофотометрии при аналитической длине волны 510 нм.

Научная новизна подтверждена наличием 9 патентов РФ на изобретения: «Способ получения вещества, обладающего диуретической активностью», «Сироп из смеси аммонийных солей аралозидов», «Сироп из настойки аралии маньчжурской», «Способ получения вещества, обладающего антибактериальной и противогрибковой активностью», «Сироп из плодов жостера слабительного», «Сироп из листьев сенны остролистной», «Сироп крушины ломкой», «Способ определения суммы сапонинов из корней аралии маньчжурской», «Антиоксидантное средство «Куркумы экстракт густой», при этом для разработанных препаратов и соединений установлена фармакологическая активность, что делает их перспективными в плане внедрения в медицинскую практику.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, а также их достоверность обусловлена использованием современных методов при выполнении исследований, существенным объемом экспериментальных данных, их непротиворечивостью с теоретическими положениями, тщательно выполненной статистической обработкой экспериментальных данных, проведенной в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания.

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

Данные диссертации используются в практической работе ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», ЗАО «Самаралектравы», ООО «БЭГРИФ», а также в учебном процессе на кафедрах фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, управления и экономики фармации, фармацевтической технологии с курсом биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, фармакогнозии с

курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, фармакогнозии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Разработанны проекты фармакопейных статей на СО «Розавин-стандартный образец», «Кверцетин-стандартный образец», «Рутин-стандартный образец», «Дигидрокверцетин-стандартный образец», «Салидрозид-стандартный образец», «Сирингин-стандартный образец» и методики количественного анализа биологически активных соединений в исследуемых ЛРС и ЛРП («Алоэ древовидного листья свежие», «Солодки голой корни», «Родиолы розовой корневища и корни», «Сирени обыкновенной кора», «Толокнянки обыкновенной листья», «Брусники обыкновенной листья», «Аралии маньчжурской корни» и др.), которые могут быть рекомендованы для включения в следующую редакцию Государственной Фармакопеи Российской Федерации.

Таким образом, результаты проведенных Рязановой Татьяной Константиновной исследований имеют несомненное научно-практическое значение, и могут быть использованы в научных исследованиях, учебном процессе вузов и на фармацевтических предприятиях.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 98 отечественных и 224 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 68 таблицами и 76 рисунками.

Во введении содержится описание актуальности диссертационной работы, цели и задач, научной новизны и практической значимости исследования,

изложены основные выносимые на защиту положения, приведены сведения о публикациях и апробации работы.

Глава 1 включает обзор данных научной литературы на предмет исследований ЛРС и ЛРП, содержащих БАС ароматической и терпеноидной природы. В главе изложены история и актуальные аспекты разработки ЛРС и ЛРП, содержащих БАС ароматической и терпеноидной природы, классификация природных БАС, современные представления о биологической активности фармакопейных растений, содержащих различные группы БАС. Приведена информация о подходах к анализу сырья фармакопейных растений, содержащих БАС фенольной и терпеноидной природы, применяемых в РФ и других странах.

Глава 2 включает описание объектов и методов исследования.

Глава 3 посвящена результатам фитохимических исследований ЛРС фармакопейных растений, содержащих тритерпеновые сапонины, а также приведены результаты исследований по разработке методик качественного и количественного анализа этой группы соединений.

В главе 4 представлены результаты фитохимических исследований ЛРС фармакопейных растений, содержащих простые фенолы (толокнянки обыкновенной, брусники обыкновенной листья), в том числе по разработке методик количественного определения арбутина.

В главе 5 изложены методологические подходы к стандартизации и методикам анализа ЛРС, содержащего фенилпропаноиды (родиолы розовой корневища и корни, сирени кора, элеутерококка колючего корневища и корни).

Глава 6 содержит описание результатов фармакогностических исследований ЛРС фармакопейных растений, содержащих флавоноиды и другие группы фенольных соединений. Обоснованы технологические схемы получения СО рутина, кверцетина, дигидрокверцетина, подходы к стандартизации бессмертника песчаного цветков, алоэ древовидного листьев.

В главе 7 изложены результаты исследований компонентного состава эфирных масел сырья растений, произрастающих или культивируемых в Самарской области, методом хромато-масс-спектрометрии.

В главе 8 сформулирована концепция системного подхода к анализу ЛРС фармакопейных растений, содержащих БАС ароматической и терпеноидной природы, на основании систематизации полученных результатов эксперимента обоснованы составы, технологии получения и методики анализа препаратов из изученных видов ЛРС. Приведены данные по изучению фармакологической активности препаратов, на основе индивидуальных соединений или смеси соединений корней аралии маньчжурской корней, толокнянки обыкновенной листьев, сенны остролистной листьев, крушины ломкой коры и жостера слабительного плодов.

В приложениях представлены сравнительные данные о ЛРС, СО и подходах к стандартизации эфиромасличных растений в Государственной Фармакопее РФ XIV издания и Европейской Фармакопее X издания, патенты РФ на изобретение № 2671408 «Способ получения вещества, обладающего диуретической активностью», № 2660555 «Сироп из смеси аммонийных солей аралозидов», № 2665163 «Сироп из настойки аралии маньчжурской», № 2665167 «Способ получения вещества, обладающего антибактериальной и противогрибковой активностью», № 2582276 «Сироп из плодов жостера слабительного», № 2582982 «Сироп из листьев сенны остролистной», № 2557929 «Сироп крушины ломкой», № 2591081 «Способ получения суммы сапонинов из корней аралии маньчжурской», № 2650642 «Антиоксидантное средство «Куркумы экстракт густой», проекты фармакопейных статей «Рутин-стандартный образец», «Кверцетин-стандартный образец», «Дигидрокверцетин-стандартный образец», «Сирингин-стандартный образец», «Розавин – стандартный образец», «Салидрозид – стандартный образец», акты внедрения.

По результатам диссертационной работы опубликовано 59 научных работ, в том числе 20 статей в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России, из них 13 работ в журналах, индексируемых в международной наукометрической базе данных Scopus. Получено 9 патентов РФ на изобретение, в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV издания включены фармакопейные статьи, разработанные при участии автора: «Черники обыкновенной плоды», «Аронии черноплодной плоды свежие» (раздел «Количественное определение»), «Жостера слабительного плоды» (раздел «Количественное определение»).

Представленную работу отличает целостность проведенных исследований, последовательность и логичность изложенного материала. Диссертационная работа оформлена в соответствии с современными требованиями.

Однако, несмотря на общую положительную оценку, по диссертационной работе Рязановой Татьяны Константиновны возник ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. В обзоре литературы, в фармакологической классификации, не везде приводятся видовые названия лекарственных растений.
2. В диссертационной работе не всегда верно указано название ЛРС родиолы розовой и элеутерококка колючего, то «корневище с корнями», то «корень с корневищем», то «корневище» (стр. 38,98, 164, 172, 174,176,177,179,182, 254).
3. В главе 3, стр. 98 указано сырье солодки голой корни, хотя по ГФ 1У издания ЛРС называется «Солодки корни», заготавливается от двух производящих растений, без выделения вида.
4. Стр. 118, таблица 14 в заголовке таблицы говорится об исследовании лекарственного растительного сырья солодки, однако в таблице содержатся данные по исследованию ЛРП (сироп, грудной сбор, фитопектол) солодки.

5. При определении арбутина в бруснике и толокнянки листьях, полученное из сырья извлечение охлаждают до комнатной температуры, затем фильтруют, и аликвоту пропускают через слой алюминия оксида, для очистки от флавоноидов, как при этом влияют дубильные вещества, содержащиеся в сырье на достоверность полученных результатов? Не адсорбируют ли они на себе при охлаждении часть БАВ? Контролировался ли как то этот процесс?
6. Стр.144, правильность методики ВЭЖХ анализа арбутина «определяли путем добавления раствора арбутина к испытуемому раствору толокнянки обыкновенной» - что это значит?
7. При количественном определении суммы сапонинов в аралии манчжурской корнях, по методике, разработанной Вами, аликвоту спиртового извлечения, помещают в мерную колбу, и доводят водой до метки, затем подвергают кислотному гидролизу, образуются агликоны, какова прозрачность полученного раствора, который затем спектрофотометрируют? (стр. 104). Раствор сравнения вода очищенная, а в случае определения настойки аралии корней раствор сравнения, подкисленный спирт, почему, если Вы рекомендуете принцип сквозной стандартизации?
8. На стр. 184, табл. №39 озаглавлена «Содержание фенилпропаноидов и элеутерозида В (сирингина) в образцах коры сирени обыкновенной», а исследуемое сырье в таблице элеутерококка колючего корневища и корни.
9. На странице 188 подглава 6.2. - «Обоснование технологической схемы получения СО кверцетина», а в тексте изложено использование СО рутин для целей стандартизации в 6 видах ЛРС из 107 наименований, хотя информация по СО рутину дана в предыдущей подглаве(стр.186),такое же замечание касается и дигидрокверцетина на стр.190, в цветках бессмертника.

10. Названия ЛРС фармакопейных видов лекарственных растений нужно было давать согласно действующей ГФ 1У издания, вначале название ЛР в родительном падеже, а затем название сырьевой части.

11. В работе имеются ошибки, опечатки, несогласованные предложения на стр. 14, 15, 18, 38, 46, 48, 50, 67, 147, 149, 172, 188, 224, 254.

12. Таблицы №30 и № 40 название таблиц на одной странице, а результаты на следующей.

Перечисленные замечания носят уточняющий характер, не снижают достоинства работы, и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Диссертационная работа является законченным научным исследованием, изложена последовательно и логично.

6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Диссертационная работа Рязановой Татьяны Константиновны соответствует паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия; 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 Рязановой Татьяны Константиновны на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, содержащих биологически активные вещества ароматической и терпеноидной природы», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение крупной научной проблемы современной фармакогнозии и фармацевтической химии по обоснованию подходов к стандартизации ЛРС и ЛРП, содержащих биологически активные вещества ароматической и терпеноидной природы.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Рязановой Татьяны Константиновны 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 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

*Заведующая кафедрой фармакогнозии
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 (15.00.02 – фармацевтическая
химия и фармакогнозия),
профессор*

Белоногова Валентина Дмитриевна

« 05 » сентября _____ 2022 г.

Подпись Белоноговой В.Д. заверяю
Начальник ОК

05.09.2022



А.В.Рубцова



С отзывает ознакомлена
19.09.22.