

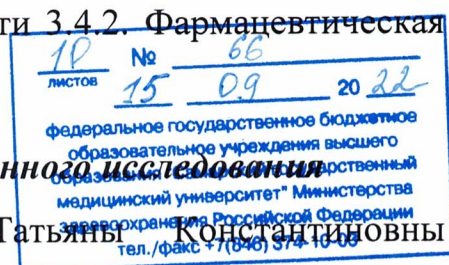
ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, доцента Клен Елены Эдмундовны 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*

Диссертационная работа Рязановой Татьяны Константиновны посвящена разработке методологической основы для обоснования подходов к стандартизации ЛРС и ЛРП, содержащих биологически активные соединения (БАС) ароматической и терпеноидной природы.

Тема работы является актуальной поскольку лекарственные средства растительного происхождения, содержащие биологически активные вещества ароматической и терпеноидной природы, составляют значительную часть объемов продаж на фармацевтическом рынке. Однако остаются не полностью изученным химический состав некоторых видов растений, в том числе, содержащих БАС ароматической и терпеноидной природы. Поэтому выбор анализируемого вещества и метода анализа с учетом системного подхода к стандартизации ЛС растительного происхождения в ряду «сырье - фармацевтическая субстанция - препарат» при разработке лекарственных средств растительного происхождения, содержащих БАС ароматической и терпеноидной природы, требует гармонизации методик идентификации и



количественного определения, и является важной научной проблемой для специальности «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В соответствии с поставленными целью и задачами Рязановой Т.К. впервые на основании результатов фитохимических исследований исследуемых растительных объектов научно обоснованы подходы к стандартизации ЛРС и ЛРП, содержащих фенилпропаноиды (корневища с корнями элеутерококка колючего, кора сирени обыкновенной, корневища с корнями родиолы розовой), флавоноиды (цветки бессмертника песчаного), сапонины (корни аралии маньчжурской, корни солодки), антраценпроизводные (листья алоэ древовидного) с учетом данных о ведущей группе биологически активных соединений. Впервые сформулирована концепция системного подхода к анализу ЛРС и ЛРП, содержащих биологически активные вещества ароматической и терпеноидной природы, включающая алгоритм выбора метода анализа ЛРС с учетом его целевого назначения, алгоритм разработки методики количественного определения действующих компонентов с учетом их физико-химических характеристик, принципы системного подхода к анализу ЛРС и ЛРП.

Впервые научно обоснована методология выделения веществ из изучаемых видов ЛРС (листья толокнянки обыкновенной, корни аралии маньчжурской, листья алоэ древовидного и др.). Из листьев толокнянки обыкновенной выделены арбутин (с чистотой не менее 98,0%), этиловый эфир *n*-дигалловой кислоты (впервые выделен из объектов природного происхождения), 1,3,6-тригаллоилглюкоза (впервые выделен из листьев толокнянки), галловая кислота, гиперозид. Автором показано, что для идентификации α -арбутина и β -арбутина принципиальное значение имеют данные ^1H -ЯМР-спектроскопии.

Показано, что этиловый эфира *n*-дигалловой кислоты проявляет антибактериальную активность, а 1,3,6-тригаллоилглюкоза - диуретическую и салуретическую активности в дозе 10 мг/кг.

Предложены новые условия ВЭЖХ-анализа для количественного определения различных групп биологически активных соединений: глицирама и ликуразида в ЛРС и ЛРП солодки голой, сиригина 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, алоэина в ЛРС и ЛРП алоэ древовидного, изосалипурпозид в ЛРС и ЛРП бессмертника песчаного. Разработаны и валидированы: методика количественного определения суммы антраценпроизводных методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на барбалоин в ЛРС и ЛРП алоэ древовидного, методика определения суммы биологически активных фенилпропаноидов в корневищах и корнях элеутерококка колючего.

Впервые обоснована методика количественного определения суммы аралозидов в корнях аралии маньчжурской методом спектрофотометрии продуктов взаимодействия анализируемых веществ с концентрированной серной кислотой при аналитической длине волны 510 нм.

Научная новизна диссертационного исследования подтверждена 9 патентами РФ на изобретение.

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 комплекса современных физико-химических и биологических методов исследования, существенным объемом экспериментальных данных, их непротиворечивостью с теоретическими положениями, 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

В ходе выполнения диссертационного исследования разработаны методики анализа, а также обоснованы показатели качества на исследуемые виды ЛРС, фитопрепараты и стандартные образцы («Алоэ древовидного листья свежие», «Солодки голой корни», «Родиолы розовой корневища и корни», «Сирени обыкновенной кора», «Толокнянки обыкновенной листья», «Брусники обыкновенной листья», «Аралии маньчжурской корни», «Салидрозид-стандартный образец», «Сирингин-стандартный образец», «Кверцетин-стандартный образец», «Рутин-стандартный образец», «Дигидрокверцетин-стандартный образец», «Сирингин-стандартный образец»), отражаемые в проектах фармакопейных статей.

Оптимизирован способ получения суммы сапонинов из корней аралии маньчжурской, который не уступает известному способу по выходу готового продукта, при этом количество стадий сокращено с 16 до 9 и исключено использование токсичных растворителей. Разработаны методики очистки рутина, кверцетина и дигидрокверцетина для достижения степени чистоты, требуемой для стандартных образцов.

Для расширения ассортимента отечественных фитопрепаратов впервые разработаны способы получения ЛРП: «Толокнянки сироп», «Брусники сироп», «Аралии сироп», «Сироп из суммы аммонийных солей аралозидов», «Сирени настойка», «Элеутерококка сироп», «Крушины сироп», «Жостера сироп», «Сенны сироп».

Предложенные методологические подходы к разработке методик количественного определения биологически активных веществ в ЛРС и ЛРП с учетом их химического состава, целевого назначения и принципа гармонизации в ряду «лекарственное растительное сырье – растительная фармацевтическая субстанция – лекарственный растительный препарат»

могут быть использованы для совершенствования фармакопейных методик качественного и количественного определения БАС.

Результаты диссертационных исследований Рязановой Т.К. используются в практической работе ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», 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.

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

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 322 источника, 25 приложений. Работа иллюстрирована 68 таблицами и 76 рисунками.

Во введении приводится обоснование актуальности, цель и задачи, научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения о публикациях и апробации работы.

Глава 1 включает обзор литературных данных о научных исследованиях в области ЛРС и ЛРП, содержащих БАС ароматической и терпеноидной природы.

В главе 2 представлено описание объектов и методов исследования.

Глава 3 содержит результаты фитохимических исследований ЛРС фармакопейных растений, содержащих тритерпеновые сапонины (корни солодки, аралии маньчжурской), а также приведены результаты исследований по разработке методик качественного и количественного анализа этой группы соединений.

В главе 4 представлено описание результатов фитохимических исследований ЛРС фармакопейных растений, содержащих простые фенолы, в том числе, исследований по разработке методик количественного определения арбутина.

Глава 5 посвящена разработке методологических подходов к стандартизации и методик анализа ЛРС, содержащего фенилпропаноиды (корневища и корни родиолы розовой, элеутерококка колючего, кора сирени обыкновенной).

В главе 6 представлено описание результатов фармакогностических исследований ЛРС фармакопейных растений, содержащих флавоноиды и другие группы фенольных соединений. Обоснованы технологические схемы получения нескольких стандартных образцов (рутина, кверцетин, дигидрокверцетин), подходы к стандартизации цветков бессмертника песчаного, листьев алоэ древовидного.

В главе 7 изложены результаты исследований компонентного состава эфирных масел растений, произрастающих или культивируемых на территории 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 экспериментальных исследований, обоснованы составы, технологии получения и методики анализа препаратов из изученных видов ЛРС. Описаны результаты изучения фармакологической активности препаратов, индивидуальных соединений или смеси соединений корней

аралии маньчжурской, толокнянки обыкновенной, листьев сенны остролистной, коры крушины ломкой и плодов жостера слабительного.

В приложениях представлены в сравнительном аспекте 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, проекты фармакопейных статей, акты внедрения.

По теме диссертационной работы опубликованы 59 научных работ, в том числе 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 13 работ в журналах, индексируемых в международной наукометрической базе данных Scopus. Получено 9 патентов РФ на изобретение.

Результаты работы широко апробированы на международных и всероссийских конференциях.

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

1. В предложенной Вами технологической схеме получения Сапарала (стр. 101) присутствует стадия упаривания этанольного извлечения «до водного остатка». Как определялся его объем? Сравнивался ли Вами по компонентному составу БАС и показателям качества ФС Сапарал, полученный по Вашей технологии, и промышленные образцы?

2. Как Вы можете объяснить заниженное содержание глицирризиновой кислоты в корнях солодки (около 4%), определенное Вами методом ВЭЖХ, в сравнении с фармакопейными требованиями (6%)?

3. Для синтезированных пентаацетатов арбутина 4а и 4б не приведены методики синтеза, выходы и температуры плавления.

4. Почему для ВЭЖХ-анализа арбутина в извлечениях из листьев толокнянки для суммарных извлечений использовалась подвижная фаза смеси 0,01 М раствора KH_2PO_4 , подкисленного H_3PO_4 , и ацетонитрила в соотношении 8:2, а для очищенных 9:1?

5. Почему в расчетах количественного содержания салидрозида, розавина, изосалипурпозиды, барбалоина и др. методом внешнего стандарта ВЭЖХ не учитывали содержание действующего вещества в СО?

6. Оптимальным экстрагентом в отношении извлечения суммы фенилпропаноидов и сирингина из корней и корневищ элеутерококка колючего предложен 40 % этанол (табл. 34 и 35). Какое соотношение «сырье – экстрагент» предлагается?

7. Чем отличается предложенный Вам способ получения кверцетина от промышленного? По каким еще показателям Вами проводился контроль качества СО образца кверцетина?

8. Каков выход алоина А, алоина В и алоэнина, полученных из свежих листьев алоэ? При определении концентрации алоэнина методом ВЭЖХ не совсем понятно, для какого извлечения (концентрация спирта) приводятся метрологические характеристики.

9. С чем связано большое отличие в количественном содержании тимола (54,35%) в тимьяне ползучем в сравнении с литературными данными (до 8,8%)?

10. В работе имеются опечатки и погрешности в оформлении. Опечатки стр. 147, 173, 181, 189, 206, 250. При описании стандартизации сырья и препаратов корней солодки не приведена методика приготовления стандартных растворов глицирама и ликуразида. При описании методики количественного определения сапонинов в сиропах аралии не указан объем экстрагента для экстракции сапонинов. В методиках количественного определения антраценпроизводных в сиропах плодов жостера и коры крушины,

листьев сенны остролистной (стр. 259) не указано при какой длине волны определялась оптическая плотность испытуемых растворов и РСО.

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят только уточняющий характер и не снижают ценности большой и актуальной работы.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Диссертационная работа Рязановой Татьяны Константиновны соответствует паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия по пунктам 2, 3, 6. Содержание автореферата в полной мере отражает структуру, научные результаты и выводы диссертации.

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 завершенной 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 ученых степеней», утвержденного 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, Рязанова Татьяна Константиновна, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой фармацевтической химии с курсами
аналитической и токсикологической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
(347)272-41-73, rectorat@bashgmu.ru
доктор фармацевтических наук
(14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия), доцент

Клен Елена Эдмундовна

8 сентября 2022 г.



Подпись: Е.Э. Клен

Зверяю:
Главный секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

С отзывом ознакомлена
15.09.22г. Ряз-