

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармакогнозии и ботаники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора **Хасановой Светланы Рашитовны** по диссертации **Беловой Ольги Александровны** на тему: «Фармакогностическое исследование корней и травы солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fish.)», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Беловой О.А. выполнена в рамках актуальных государственных программ в области фармации, направленных на разработку лекарственных растительных препаратов (ЛРП), выделение биологически активных соединений (БАС) и изучение фармакологических свойств новых видов лекарственного растительного сырья (ЛРС).

Разработка и использование растительных препаратов в медицинской практике в настоящее время приобретают особую актуальность, учитывая их мягкость и широту терапевтического действия, а также относительную безопасность. В связи с этим, существует явная необходимость расширения перечня лекарственных препаратов растительного происхождения за счет увеличения количества официальных видов лекарственного растительного сырья. Наряду с широким перечнем лекарственных растительных объектов, применяемых в современной медицине, перспективными являются представители рода *Glycyrrhiza* L., а именно корни солодки голой и солодки уральской. В настоящее время в Российской Федерации надземная часть растений не используется. Однако исследования зарубежных и отечественных ученых указывают на большой потенциал использования травы солодки голой в медицинской практике, что свидетельствует об актуальности комплексной переработке данного растения.

Актуальная проблема существует и в области стандартизации корней

солодки. Применяемые методики стандартизации в анализе ЛРС корней солодки недостаточно обоснованы с точки зрения химического состава растительного сырья. Следовательно, эти методики являются недостаточно специфичными. Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания ФС 2.5.0040.15 «Солодки корни», в разделе «Количественное определение» описывается способ определения содержания только глицирризиновой кислоты спектрофотометрическим методом. Однако данный метод не предусматривает количественного определения маркерного флавоноида ликуразида.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Полученные экспериментальные данные представленной диссертационной работы Беловой О.А. основаны на использовании современных методов анализа и стандартизации биологически активных веществ и растительного сырья солодки и солодки уральской (корней и травы) и некоторых представителей рода *Glycyrrhiza* L.

Результаты анатомо-гистологического исследования травы солодки голой позволили выявить впервые диагностические признаки: ромбовидная форма поперечного сечения рахиса в медиальной части с V-образной выемкой с адаксиальной стороны; бичевидные волоски с мелкоклеточным основанием и длинной остроконечной клеткой; желёзки с крупной многоклеточной головкой; пигментированные клетки с оранжевым пигментом, реагирующим на раствор NaOH с потемнением окраски и с раствором сернокислого анилина с окрашиванием в тёмно-бурый до черного цвета.

В ходе изучения сравнительного морфологического анализа представителей рода *Glycyrrhiza* L., были выявлены особенные признаки травы солодки голой, позволяющие отличить от других примесных видов. верхняя и нижняя поверхности листочка усажены точечными железками, клейкими от обильных выделений; центральная жилка с нижней стороны

листочка густо опушена; поверхность черешка густоопушенная и скудно-железистая. Плод прямой слегка извилистый; поверхность голая без опушения. Цветок с тремя фиолетовыми крылами, двумя сросшимся зеленоватыми парусами с фиолетовым оттенком, вдвое короче, чем крыло. Парус ярко выражен морфологически.

В процессе изучения химического состава травы солодки голой были выделены пиноцембрин, генистеин, изоглабранин. Генистеин и изоглабранин ранее впервые выделены из травы данного растения, а пиноцембрин впервые описан в траве солодки голой, культивируемой на территории Российской Федерации. Идентификация осуществлялась с использованием УФ-, ^1H -ЯМР- и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

Впервые разработаны методики проведения качественного анализа с использованием тонкослойной хроматографии травы солодки голой, количественного анализа суммы флавоноидов в траве солодки голой в пересчете на пиноцембрин методом дифференциальной спектрофотометрии. Научно обоснована целесообразность определения содержания пиноцембрина в траве солодке голой методом ВЭЖХ.

Изучена динамика накопления суммы флавоноидов в траве солодки голой на протяжении всего вегетационного периода. Установлено, что оптимальное время сбора сырья данного растения является период плодоношения.

Обнаружена диуретическая и нейротропная активность густого экстракта солодки голой, а также индивидуальных веществ – пиноцембрина, генистеина. Проведено исследование острой токсичности густого экстракта травы солодки голой.

Усовершенствована методика качественного анализа методом ТСХ с учетом химического состава. Также научно обосновано использование СО глицирама и СО ликуразида в методике количественного анализа методом ВЭЖХ корней солодки.

В качестве подтверждения научной новизны диссертационной работы получен патент Российской Федерации на изобретение № 2806047 «Способ количественного определения суммы флавоноидов в траве солодки голой».

Материалы диссертационной работы Беловой О.А. включены в проекты фармакопейных статей «Солодки голой травы», «Пиноцембрин – стандартный образец».

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

Степень достоверности научных положений основана на большом объеме экспериментального материала, полученного с использованием современных методов исследования, корректностью обработки информации, использованием актуальных и проверенных источников информации. Обработка результатов исследований проведена с использованием математических методов анализа данных в соответствии с ГФ РФ XV издания.

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

Результаты исследований, полученных автором диссертационной работы, внедрены в учебный процесс по дисциплинам «Фармакогнозия» и «Фармацевтическая химия» в медицинских и фармацевтических вузах, а также могут использоваться в процессе проведения научных исследований ЛРС, содержащего флавоноиды и тритерпеновые соединения. Также возможно внедрение результатов диссертационного исследования в работу центров сертификации и контроля качества лекарственных средств и фармацевтических предприятий. Представленные и научно обоснованные автором проекты фармакопейных статей «Солодки голой трава», «Пиноцембрин – стандартный образец», могут служить основанием для внедрения фармакопейных статей в ГФ РФ следующего издания.

Теоретические и практические данные диссертационного исследования внедрены в учебный и научный процессы на кафедрах ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, химии Института фармации, управления и экономикой фармации – базовая кафедра «Аптеки Плюс», фармацевтической технологии с курсом биотехнологий, также научно-образовательный центр «Фармация». Результаты диссертационного исследования апробированы в ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» (г. Самара), ЗАО «Самаралектравы» (Самарская обл., с. Антоновка).

Рекомендуется дальнейшее внедрение результатов проведенного исследования в учебные процессы других вузов страны на этапах профессиональной подготовки специалистов по специальности «Фармация», а также в научно-исследовательскую работу учебных и научных организация, специализирующихся в области стандартизации ЛРС и ЛРП.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Беловой О.А. построена по традиционному принципу и включает в себя введение, обзор литературы, объекты и методы исследования, 5 глав, представляющих результаты исследования, вывод и заключение, список литературы, состоящий из 139 источников, включающего 60 отечественных и 79 зарубежных источников, а также приложения. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 66 рисунками.

Введение диссертационной работы содержит описание актуальности темы исследования, цель, задачи, научная и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, сведения о публикациях по теме исследования и апробации работы.

Глава 1 включает в себя обзор литературы в области фармакогностических исследований солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fish.). В главе подробно рассматриваются ботаническое описание видов, химический состав, также

данные о фармакологических свойствах корней и травы данных видов. Также приведена информация о стандартизации сырья, а также о методах количественного анализа корней солодки.

Глава 2 содержит описание объектов и методов исследования.

В главе 3 отражены результаты анатомо-гистологического исследования травы солодки голой. Кроме того, данная глава содержит сведения сравнительного морфологического анализа травы солодки голой, солодки уральской и примесных видов рода Солодка (*Glycyrrhiza* L.).

В главе 4 приведены результаты выделения индивидуальных веществ из травы солодки голой. Они включают в себя данные о химическом строении и структуре выделенных соединений. Отражены результаты фитохимического анализа травы солодки голой, солодки уральской и примесных видов рода Солодка.

В главе 5 рассматривается разработка методик качественного и количественного анализа травы солодки голой, а также разработке новой технологии получения СО пиноцембрина. Приведены результаты исследования динамики накопления суммы флавоноидов в траве солодки голой и рекомендуемые числовые показатели сырья, включенные в проект ФС на новый вид ЛРС «Солодки голой трава».

Глава 6 содержит результаты исследований по разработке методик качественного и количественного определения БАВ – ликуразида, глицирризиновой кислоты в корнях солодки.

В главе 7 отражены результаты исследования диуретической и нейротропной активности густого экстракта травы солодки голой, а также индивидуальных веществ – пиноцембрина, генистеина, изоглабранина. Проведенные результаты острой токсичности густого экстракта травы солодки голой.

Диссертационная работа завершается выводами, заключением, практическими рекомендациями, описанием перспектив дальнейших исследований и списком литературы, а также приложениями.

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из которых 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 3 статьи в журналах индексируемых в международных базах данных. Оформлен 1 патент РФ на изобретение № 2806047 «Способ количественного определения суммы флавоноидов в траве солодки голой».

Результаты исследовательской работы интегрированы в образовательные и научно-исследовательские процессы в Институте фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: на кафедре фармацевтической технологии с курсом биотехнологий, кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, кафедре управления и экономики фармации – базовой кафедры «Аптеки Плюс», кафедре химии Института фармации, а также Научно-образовательного центра «Фармация».

Разработанные методики анализа травы солодки голой апробированы на предприятиях ЗАО «Самаралектравы», ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области». Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, по диссертационной работы Беловой О.А. возник ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. При разработке методики количественного определения флавоноидов в траве солодки голой методом дифференциальной спектрофотометрии Вами не были исследованы такие условия, как кратность и влияние количества и концентрации комплексообразователя. Данные факторы, согласно литературным данным, также влияют на выход флавоноидов.

2. Вы предлагаете граничный показатель по содержанию флавоноидов не менее 2%, однако в таблице 16 у ряда образцов экспериментальные значения ниже данного показателя. Как Вы это объясните?

3. На мой взгляд, содержание флавоноидов в пересчете на пиноцембрин, определенное методом дифференциальной

спектрофотометрии, и содержание пиноцембрина, определенное методом ВЭЖХ, должно коррелировать между собой. Однако, при сравнении таблиц 16 и 21 в образце (Оренбургская область, Сакмарский район, с. Татарская Каргала, июль 2017 г.) содержание суммы флавоноидов меньше (0,39%), чем пиноцембрина (0,65%), в отличие от других образцов, в которых наблюдается корреляция. Как вы это объясните?

4. В формулах по расчетам концентрации флавоноидов методом спектрофотометрии стр. 95 поясните цифры в знаменателе в первой и второй формуле.

5. В работе не приведены экспериментальные данные по расчетам числовых показателей травы солодки голой (виды золы, содержание экстрактивных веществ, измельченность и др.), при валидационной оценке – нет данных, на основании которых проводили расчет коэффициента корреляции и критерий правильности методики.

Необходимо отметить при этом, что сделанные замечания носят рекомендательный характер, не влияют на положительную оценку диссертационной работы Беловой О.А.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата Беловой О.А. полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации. Диссертационная работа Беловой Ольги Александровны соответствует паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

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

Таким образом, диссертационная работа Беловой Ольги Александровны на тему: «Фармакогностическое исследование корней и травы солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и солодки уральской (*Glycyrrhiza*

uralensis Fish.)», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи в области фармацевтической химии и фармакогнозии по внедрению в медицинскую практику нового вида лекарственного растительного сырья «Солодки голой трава», стандартного образца «Пиноцембрин», а также усовершенствование подходов к стандартизации корней солодки.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Беловой Ольги Александровны 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 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры фармакогнозии и ботаники
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук (14.04.02 – Фармацевтическая химия,
фармакогнозия), профессор
450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Телефон: 8 (347) 272-41-73
e-mail: svet-khasanova@yandex.ru

«19» апреля 2024 г.

С уважением
О.А. Белова
14.05.2024 Белова

С.Р.

Хасанова Светлана Рашитовна

Подпись:	<i>С.Р.</i>
Заверяю:	<i>С.Р.</i>
Ученый секретарь	
Минздрава России	