

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)
ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан,
Российская Федерация, 450008
тел. (347) 272-41-73, (347) 272-11-60
E-mail: rectorat@bashgmu.ru, http:// www.bashgmu.ru
ОКПО 01963597 ОГРН 1020202561136
ИНН 0274023088 КПП 027401001

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по стратегическому
развитию
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор
Кабирова Миляуша Фаузиевна

На № _____ от _____

7	№	1230/02-23-52
листов	14	05 20 24
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03		



_____ апреля _____ 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Калашниковой Ольги Александровны на тему «Фармакогностическое исследование цефаларии гигантской (*Cephalaria gigantea* (LEDEB.) Vobrov)», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы

Одной из важнейших задач, стоящих перед фармацевтической отраслью и промышленностью России, является разработка собственных инновационных и безопасных препаратов и фармацевтических веществ. Флора Российской Федерации насчитывает более 10 тысяч видов растений, которые традиционно использовались в народной медицине. Однако Государственный реестр лекарственных средств России подтвердил эффективность всего около 350 растений. Поэтому становится необходимым проверить народный опыт использования других видов растений и расширить список лекарственных растений, чтобы внедрить их в официальную медицину.

Цефалария гигантская (*Cephalaria gigantea* (LEDEB.) Vobr.) семейства Ворсянковые (*Dipsacaceae*) перспективный источник биологически активных соединений (БАС), которые в свою очередь могут извлекаться из различных

морфологических частей данного растения и являться сырьевыми частями. Цефалария гигантская широко распространена во флоре Центральной России, имеет значительную сырьевую базу, что обуславливает экономическую эффективность и целесообразность. Данный вид применяется в народной медицине в качестве антимикробного, противогрибкового, антиоксидантного, цитотоксического и противосудорожного средства. Химический состав растения практически не изучен, также не имеется экспериментальных данных о его фармакологической активности, которые могли бы послужить основой для его исследования.

Таким образом, проведение фармакогностического анализа растительного сырья цефаларии гигантской представляется актуальным с точки зрения изучения возможностей и перспективы применения как официального лекарственного растительного сырья для получения лекарственных препаратов и лекарственных средств с противомикробной и диуретической активностью.

Диссертационное исследование проведено в соответствии с комплексной темой НИОКТР тематического плана ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А19-119051490148-7 от 14.05.2019 г. «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Калашниковой О.А. впервые проведено морфолого-анатомическое и анатомо-гистологическое исследование листьев, стеблей и цветков цефаларии гигантской (*Cephalaria gigantea* (LEDEB.) Bobr.). В качестве диагностически значимых признаков листа выделены: железистые трихомы вместе с двухрядной головкой; кроющие простые одноклеточные волоски с возвышением, а также розеткой клеток в основании, а кроме того их бородавчатой кутикулой; углубленность анамоцитных устьичных аппаратов в стеблях касательно эпидермы; амфистоматический тип дорзовентрального листка; волнообразная извилистость клеточных стенок эпидермы с нижней стороны листовой пластинки; четко выраженную утолщенность клеточных стенок эпидермиса на верхней поверхности листовой пластинки; важные особенности строения цветков: сосочковидные выросты по краю отгиба венчика, кроющие одноклеточные трихомы, структура гинецея вместе с продолговатым рыльцем и пигментированными клетками эпидермы по краю рыльца, структура пыльцевых зерен треугольной формы с выростами на месте

апертур, люминесценция вегетативной клетки пыльцевого зерна в виде узкого треугольника при экспозиции в световом диапазоне с длиной волны (λ) 420 нм.

Впервые из листьев цефаларии гигантской выделены: космосиин (7-О- β -О-глюкопиранозид апигенина), изоориентин (6-С- β -D-глюкопиранозид 5,7,3',4'-тетрагидроксифлавона), из цветков – гигантозид В (7-О-[(6''-О- β -D-ксилопиранозил)]- β -D-глюкопиранозид 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавона), причём данное вещество ранее не встречалось в научной литературе.

Диссертантом впервые разработаны методики качественного и количественного анализа биологически активных соединений в листьях цефаларии гигантской (в пересчете на цинарозид) и цветках (в пересчете на кверцетин) с применением тонкослойной хроматографии и дифференциальной спектрофотометрии; методика количественного определения гигантозида В в цветках цефаларии гигантской с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Впервые проведено исследование антимикробной и противогрибковой активности извлечений из листьев и цветков цефаларии гигантской в отношении *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Candida albicans* (клинический штамм), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Bacillus cereus* (клинический штамм), а также исследование острой токсичности сухого экстракта листьев и цветков цефаларии гигантской, подтвердившее безопасность сухого экстракта для дальнейших исследований с возможным применением в медицинской практике.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов базируется на достаточных по объёму результатах исследований, выполненных с использованием современных физико-химических методов анализа (тонкослойной, колоночной и ГХ-МС хроматографии, ^1H -ЯМР-, ^{13}C -ЯМР- и УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии), и соответствующей статистической обработке экспериментальных данных.

Заключение и выводы по диссертационной работе четко сформулированы, аргументированы и логически вытекают из результатов выполненных исследований.

Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на научных конференциях различных уровней, таких как: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения: молодые ученые – медицине» 2021 г., 2022 г. (г. Самара), Научно-практическая онлайн-конференция с международным

участием, посвященная 50-летию фармацевтического образования СамГМУ «Современные проблемы фармакогнозии» (г. Самара, 2021 г.), II Межвузовская научно-практическая конференция с международным участием «Синтез наук как основа развития медицинских знаний» (г. Самара, 2021 г.), Научно-практическая онлайн-конференция с международным участием, посвященная 50-летию фармацевтического образования СамГМУ «Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы» (г. Самара, 2021 г.), Научно-практическая конференция «Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы», посвященная 50-летию фармацевтического образования СамГМУ» (г. Самара, 2022 г.), Научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Фундаментальная наука в современной медицине» (г. Минск, 2022 г.), Научно-практическая конференция «Гаммермановские чтения» (г. Пермь, 2023 г.), II Научно-практическая конференция с международным участием «Современные проблемы Фармации» (г. Самара, 2023 г.).

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, включенных ВАК в перечень рецензируемых научных изданий, в том числе 1 статья в МБД. Получен 1 патент РФ на изобретение – патент РФ № 2807831 от 21.11.2023 г. «Способ количественного определения суммы флавоноидов в листьях цефаларии гигантской».

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования соискателя имеют научно-практическое значение для фармацевтической науки в плане поиска новых источников лекарственных растительных средств, а также разработки методов контроля качества перспективных сырьевых источников и получаемых из них лекарственных средств.

В результате проведенных комплексных морфолого-анатомических, фитохимических, технологических и фармакологических исследований разработаны подходы к качественной и количественной оценке качества листьев и цветков цефаларии гигантской. Разработаны методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид (листья) и на кверцетин (цветки) методом дифференциальной спектрофотометрии в сырье; установлены другие числовые показатели качества. Выявлены антимикробная и противогрибковая активность для водно-спиртовых извлечений из листьев цефаларии гигантской.

Результаты проведенного диссертационного исследования легли в основу проекта фармакопейной статьи на новые виды лекарственного растительного сырья «Цефаларии гигантской листья» и «Цефаларии гигантской цветки».

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертационного исследования, практические рекомендации относительно оценки доброкачественности изученного растительного сырья рекомендуются для внедрения в практическую работу региональных Центров сертификации и контроля качества лекарственных средств, а также для фармацевтических предприятий, занимающихся изготовлением и анализом лекарственного растительного сырья и препаратов, содержащих флавоноиды.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе медицинских и фармацевтических высших учебных заведений по дисциплинам «Фармакогнозия» и «Фармацевтическая химия».

Результаты настоящего диссертационного исследования интегрированы в научный процесс и внедрены в учебно-методический комплекс структурных подразделений Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; в рабочих процессах Средневолжского филиала Всероссийского НИИ лекарственных и ароматических растений ГУ «ВИЛАР», ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», научно-образовательного центра «Фармация» апробированы и используются методики анализа растительного сырья из цефаларии гигантской.

Замечания по диссертационной работе

При общей положительной оценке диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Вы разработали проекты фармакопейных статей на листья и цветки цефаларии гигантской, в которых предлагаете показатели качества сырья, но в диссертационной работе не представлены результаты этих исследований. Как Вы их определяли, изучали ли сохранность этих показателей в процессе хранения для установления срока годности?

2. В качестве объектов исследования у Вас заявлены цветки, стебли, листья цефаларии гигантской, а какие исследования проводили для стеблей?

3. При разработке методики количественного определения флавоноидов в листьях цефаларии гигантской Вы предлагаете соотношение сырье-экстракт 1:50 ($3,50 \pm 0,05\%$), но согласно таблице 11 при таком соотношении показатели содержания флавоноидов ниже, чем при 1:30 ($4,88 \pm 0,05\%$) и 1:40 ($4,67 \pm 0,05\%$). Также при изучении влияния на полноту извлечения

флавоноидов из цветков цефаларии гигантской Вы предлагаете оптимальный экстрагент 70% спирт этиловый ($2,27 \pm 0,05\%$), но при использовании в качестве экстрагента спирта этилового 60% и 80% содержание флавоноидов выше ($2,39 \pm 0,05\%$ и $2,42 \pm 0,05\%$ соответственно). Чем Вы это объясните и изучался ли Вами такой параметр как кратность экстракции?

4. Почему в главе 5.5 в названии указано «Разработка методики качественного и количественного определения суммы флавоноидов листьев цефаларии гигантской методом ВЭЖХ», а в описании этой главы речь идет о цветках?

5. При оценке токсичности и диуретической активности Вы исследовали сухие экстракты из листьев и цветков цефаларии гигантской, а как Вы получали сухие экстракты, подбирали ли оптимальные условия их получения?

6. Кроме изучения флавоноидов, исследовали ли Вы другие группы биологически активных веществ?

7. По тексту диссертации имеются отдельные стилистические, орфографические и пунктуационные погрешности.

Данные замечания и вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности выполненного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Калашниковой Ольги Александровны на тему: «Фармакогностическое исследование цефаларии гигантской (*Cephalaria gigantea* (LEDEB.) Vobrov)», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по поиску и изучению новых видов лекарственного растительного сырья, выделению биологически активных веществ, а также последующей стандартизации и разработки регламентирующей документации. Решение данного вопроса является важной научной задачей современной фармацевтической химии и фармакогнозии.

Диссертационная работа Калашниковой 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.

