

ОТЗЫВ

официального оппонента Туртуевой Татьяны Анатольевны кандидата фармацевтических наук на диссертацию Чимитцыреновой Людмилы Ивановны на тему «Фармакогностическое исследование *Artemisia gmelinii* Web. ex. Stechm. и разработка лекарственных средств на ее основе», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по специальности 14.04.02- фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность работы.

Поиск перспективных видов растений с целью создания новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов, является актуальной задачей фармацевтической науки. Диссертационная работа Чимитцыреновой Людмилы Ивановны «Фармакогностическое исследование *Artemisia gmelinii* Web. ex. Stechm. и разработка лекарственных средств на ее основе» посвящена изучению широко распространенного на территории Центральной Азии и перспективного для внедрения в официальную медицину вида – полыни Гмелина (*Artemisia gmelinii* Web. ex. Stechm.) семейства Астровых (Asteraceae). Несмотря на большое разнообразие видов *Artemisia*, для которых имеются данные по химическому составу и фармакологической активности, в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации включены только лекарственное растительное сырье и настойка из полыни горькой, а также некоторые многокомпонентные препараты, в состав которых входит полынь. Поэтому актуальность диссертационной работы Чимитцыреновой Л. И. не вызывает сомнений и направлена на решение важных проблем фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств в плане разработки и внедрения в медицинскую практику новых видов растительного сырья и лекарственных средств на их основе.

Научная новизна, теоретическая значимость.

На основании макро- и микроскопического анализа образцов, произрастающих в районах Республики Бурятия, Монголии и Китая, установлены значимые признаки сырья: сильно извилистые клетки нижнего эпидермиса и слабоизвилистые клетки верхнего эпидермиса листа; выпуклое голое цветоложе с обилием эфирномасличных железок; Т-образные и бичевидные волоски на обеих сторонах эпидермиса листа и листочках обертки; сосочковидные выросты на рыльце обоеполого цветка; крупные, выступающие над поверхностью эфирномасличные железки на венчике пестичного цветка. Соискателем впервые определены урожайность *A.gmelinii* травы на конкретных зарослях в Иволгинском, Селенгинском, Хоринском районах и окрестности г. Улан-Удэ п. Орешково Республики Бурятия.

В исследуемом сырье качественно и количественно определены эфирное масло, аминокислоты, аскорбиновая кислота, флавоноиды, дубильные вещества, органические кислоты; идентифицированы протокатеховая и кофейная кислоты; изучен жирнокислотный состав, в том числе преобладающие: пальмитиновая, линолевая, линоленовая кислоты; минеральный состав *A. gmelinii* травы представлен 25 элементами; разработаны стандартизирующие методики определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин и технология получения эфирного масла методом гидродистилляции из указанного сырья.

Впервые установлена динамика накопления основных компонентов эфирного масла по органам, фазам вегетации и в зависимости от места произрастания *A.gmelinii* травы. Установлено, что общими компонентами эфирного масла для всех образцов являются камфен, α -пинен, β -пинен, 1,8 цинеол, камфора, γ -терпинен, борнеол, терпинеол-4, α -терпинен, α -терпинеол, терпинолен. Выявлены характерные особенности химического состава эфирного масла *A.gmelinii* травы, произрастающей в различных районах Республики Бурятия, Монголии и Китая. Отмечено, что более высокое содержание монотерпеновых соединений характерно для образцов

из сырья Китая и Республики Бурятия, а содержание сесквитерпеновых соединений - для образцов из сырья Монголии.

Практическая значимость.

Методика количественного определения основных биологически активных веществ в *A.gmelinii* траве, методические рекомендации по изучению макро- и микроскопических признаков исследуемого лекарственного растительного сырья, а также способы получения *A. gmelinii* настойки и *A.gmelinii* сиропа внедрены в учебный процесс на кафедре фармации Медицинского института Бурятского государственного университета (Акты внедрения от 14.06.2017 г.).

На основании проведенных исследований разработаны и предложены: – проект Фармакопейной статьи (ФС) на *A.gmelinii* траву (утверждено Ученым советом ФГБОУ ВО БГУ от 28.06.2017 г.); – проекты Фармакопейной статьи предприятия (ФСП) *A.gmelinii* настойка и *A.gmelinii* сироп, лабораторный регламент на способ получения *A.gmelinii* настойки и *A.gmelinii* сиропа (утверждено Ученым советом ФГБОУ ВО БГУ от 28.06.2017 г.).

Структура диссертации. Структура, последовательность выполнения работы и содержание глав отвечают общей цели и конкретным задачам диссертационного исследования.

Диссертационная работа представлена на 195 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, 3 глав, посвященных собственным экспериментальным исследованиям, общих выводов, списка литературы, содержащего 217 источников (164 отечественных и 53 зарубежных авторов) и приложений. Работа включает в себя 61 таблицу и 44 рисунка.

Во введении обосновывается актуальность выбранной темы, показана степень разработанности темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, отражена научная новизна, практическая значимость

полученных результатов, методология и методы исследований, основные положения, выносимые на защиту, приведены личный вклад автора и сведения об апробации диссертационной работы.

В первой главе представлены ботаническая характеристика, особенности химического состава и фармакологические свойства представителей рода *Artemisia*. Изложены сведения по видовому распределению представителей рода *Artemisia*, произрастающих в Бурятии. Приведенные данные служат логичным обоснованием необходимости подробного фармакогностического исследования полыни Гмелина как перспективного вида лекарственного растительного сырья и создания на его основе жидких лекарственных форм (настойка, сироп) с противовоспалительным действием.

Во второй главе автором дана характеристика *A. gmelinii* травы, места и времени сбора изучаемого сырья. Указаны методы исследований, используемые для химической оценки лекарственного растительного сырья и готовых лекарственных форм на его основе. В работе соискателя представлен комплекс современных физико-химических методов исследования, а также другие данные методического характера.

В третьей главе изложены результаты фармакогностического исследования *A. gmelinii* травы. Выявлены диагностически значимые макро- и микроскопические признаки сырья. Определены запасы *A. gmelinii* травы в Республике Бурятия. Урожайность *A. gmelinii* травы в исследуемых зарослях составляет от 80,80 г/м² до 112,40 г/м², эксплуатационный запас до 694,94 кг, а ежегодный объем заготовок до 173,14 кг. Для получения химической характеристики объекта исследования соискателем выполнено качественное и количественное определение основных биологически активных веществ. Методом ВЭЖХ определено содержание фенолкарбоновых кислот - протокатеховой и кофейной, флавоноида лютеолина. Методом ГХ-МС установлено содержание жирных кислот, основными из которых являются пальмитиновая, линолевая, линоленовая. С применением титриметрических

методов анализа в сырье обнаружены аскорбиновая кислота ($1,53 \pm 0,06\%$), сумма аминокислот ($2,91 \pm 0,09\%$), дубильные вещества ($6,27 \pm 0,14\%$), органические кислоты ($1,09 \pm 0,04\%$). Определен минеральный и жирнокислотный состав *A. gmelinii* травы. Результаты экспериментальных исследований послужили основой для разработки комплекса качественных реакций для идентификации сырья и методик количественного определения суммы флавоноидов, а также определения норм числовых показателей с последующей стандартизацией сырья.

Четвертая глава диссертационной работы посвящена изучению накопления, компонентного состава и фармакологической активности эфирного масла, являющегося важным маркером рода *Artemisia*. Установлена динамика выхода эфирного масла в зависимости от локализации, фазы вегетации *A. gmelinii* травы, а также выход и компонентный состав эфирного масла в зависимости от места произрастания. Установлено сходство по терпеноидному составу эфирного масла CO_2 -экстракта с эфирным маслом, полученным гидродистилляцией. На основании проведенного МГК-анализа выявлена зависимость биосинтеза терпеноидов от климатических условий, степени увлажнения мест произрастания, высоты над уровнем моря. Наиболее распространенными компонентами эфирного масла полыней Бурятии, произрастающих в резкоконтинентальном климате, являются α - и β -пинены, 1,8-цинеол, камфора, кариофиллен, β -селинен, терпинеол-4, гермакрен D, борнеол, спатуленол, бициклогермакрен и другие. Подобраны условия экстракции, обеспечивающие максимальный выход эфирного масла из сырья: степень измельчения – 0,5-2 мм, продолжительность экстракции – 2 часа. Проведен скрининг и изучена динамика накопления эфирного масла в 12 видах полыни, произрастающих в Республике Бурятия. Выход эфирного масла у разных видов полыней составил до 1,90 %. На основании дискодиффузионного метода установлена умеренно выраженная антибактериальная активность эфирного масла *A. gmelinii* травы в отношении

штаммов *Escherichia coli*, *Escherichia auregenes*, *Corynebacterium diphtheria gravis tox*, *Salmonella enteriditis* и антибактериальная активность в отношении штамма *Streptococcus faecalis*. В отношении штамма *C.d.grauvitis tox* выраженное бактериостатическое действие показали настой *A. gmelinii* травы (зона просветления - 18 мм) и отгонная вода после получения эфирного масла (зона просветления - 12 мм).

Пятая глава посвящена разработке и стандартизации жидких лекарственных форм на основе *A.gmelinii* травы. Приведены технологические схемы получения настойки и сиропа. Для получения настойки выбраны оптимальные условия экстрагирования, обеспечивающие максимальный выход биологически активных веществ из *A. gmelinii* травы: экстрагент – спирт 40 %, степень измельчения сырья – 1 мм, соотношение экстрагента к сырью – 1:5, кратность 3 и продолжительность экстракции 5 часов методом дробной мацерации с использованием роторного шейкера.

В приложении 1 диссертационной работы представлены проекты нормативных документов (ФС для *A. gmelinii* травы, настойки, сиропа и ЛР на способ получения *A.gmelinii* настойки и *A.gmelinii* сиропа, Инструкция по сбору и сушке *A. gmelinii* травы), в приложении 2 - акты внедрений результатов диссертационной работы, в приложении 3 – протоколы изучения стабильности объектов исследования в процессе хранения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследований, убеждают в их достоверности и обоснованности. Автор в полной мере обосновывает основные положения и выводы, сформулированные в диссертации, которые являются логическим завершением работы. Содержание автореферата соответствует диссертации.

Основные результаты и положения диссертационной работы опубликованы в 14 научных работах, из них 4 статьи – в изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ.

Основные положения работы доложены на научно-практических конференциях регионального, всероссийского и международного уровней в 2013 – 2016 годах. Научные положения диссертации соответствуют пунктам 5 и 6 паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

При общей положительной оценке работы Чимитцыреновой Л. И. считаю необходимым уточнить ряд вопросов и замечаний:

1. Имеются ли различия в содержании микроэлементов в указанных районах сбора сырья?
2. При изготовлении сиропа применяли корректирующие вкус ингредиенты?
3. В работе соискателя уделено большое внимание качественному составу и количественному содержанию эфирного масла *A. gmelinii* травы, а при составлении ФС полученные данные не внесены в нормативную документацию.
4. В диссертации на стр. 66 приведены результаты количественного определения фенолкарбоновых кислот методом ВЭЖХ, в частности указано содержание соединений в пробе, но отсутствуют расчетные данные по содержанию их в сырье.

Следует отметить, что указанные вопросы и замечания имеют уточняющий и рекомендательный характер, не снижают научной и практической ценности диссертационной работы, а результаты, полученные диссертантом, имеют несомненную значимость для медицинской и фармацевтической науки.

Заключение.

В целом, считаю, что исследование Чимитцыреновой Л. И. является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой и имеет важное значение в области фармации по расширению источников отечественной сырьевой базы для создания новых лекарственных средств.

Таким образом, по своей актуальности, теоретической и практической значимости, объему и глубине выполненных исследований, научно-методическому уровню, диссертация Чимитцыреновой Людмилы Ивановны по теме «Фармакогностическое исследование *Artemisia gmelini* Web. ex. Stechn. и разработка лекарственных средств на ее основе» соответствует требованиям ВАК МО и науки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Провизор-технолог Аптеки
лекарственных трав
ГАУЗ «РКЛРЦ «Центр восточной
медицины», к. фарм. н.
14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия



Гуртуева Татьяна Анатольевна

24.11.2017

670045, Республика Бурятия,
г. Улан-Удэ, пос. Верхняя Березовка, 11а
тел.: 8 (3012) 277-040
e-mail: ryabchikova.taty@mail.ru
<http://cvmed.ru>



*Людмила
заверена
на основании
паспорта от
24.11.17г*

Гуртуевой Татьяны Анатольевны