



МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Омский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)

ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099
т. (3812) 957-001, т/ф (3812) 957-002
E-mail: rector@omsk-osma.ru
ОКПО 01963321 ОГРН 1035504001500
ИНН/КПП 5503018420/550301007

11.11.2018 № 138/1
На № 003/1 от 12.10.18

УТВЕРЖДАЮ

И. о. ректора федерального
государственного
бюджетного образовательного
учреждения
высшего образования
«Омский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н., доцент  М.А. Ливзан

«12» ноября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу
Петуховой Светланы Андреевны «Фармакогностическое исследование
володушки козелецелистной (*Vipleurum scorzonerifolium* Willd.) травы и
разработка на ее основе экстракта сухого», представленную к защите на
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в
Диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и
экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской
академии наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия.

Актуальность темы. Поиск новых источников биологически активных
веществ растительного происхождения и расширение ассортимента
фитопрепаратов являются социально и экономически значимыми
направлениями современной отечественной фармации. Лекарственные
средства растительного происхождения содержат комплексы биологически
активных веществ (БАВ), обладают широким спектром действия, и, как
правило, мало токсичны, характеризуются плавно нарастающим
фармакологическим эффектом. Перспективными источниками БАВ могут
являться растения рода *Vipleurum* L., накапливающие флавоноиды,
фенолкарбоновые кислоты, кумарины, тритерпеноиды. В Китае, Японии и
Индии фармакопейными являются володушка китайская, серповидная.
Извлечения из этих растений применяются при заболеваниях печени,

дискинезии желчевыводящих путей, нефротическом синдроме и аутоиммунных заболеваниях. В России используется только один вид – володушка многожилчатая (*Bupleurum multinerve* DC). Володушка козелецелистная (*Bupleurum scorzonerifolium* Willd.) распространена на территории Восточной Сибири, имеет значительный ресурсный потенциал, в народной медицине используется как желчегонное и противовоспалительное средство. Поэтому проведение фармакогностических исследований надземных органов володушки козелецелистной и разработка на ее основе растительного средства в виде экстракта сухого является актуальным.

Научная новизна исследований. Диссертационная работа Петуховой С.А. содержит результаты фитохимического исследования надземных органов володушки козелецелистной, произрастающей на территории Прибайкалья. Автором проведены исследования основных групп БАВ этого растения. При изучении состава флавоноидов установлено содержание 24 соединений, причем из них 13 флавоноидов выделены для володушки козелецелистной впервые. Определен состав фенолкарбоновых кислот, установлено содержание эпикатехина, катехина, эпигаллокатехингаллата, кумарина.

Впервые автором проведено изучение состава тритерпеновых соединений в надземных органах. Методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии автором идентифицированы сайкосапонины А, В₂, С, D, ВК₁, М, N, F, их изомеры и буплеврозид VI. Данные соединения являются производными олеанана.

Петуховой С.А. проведено изучение эфирного масла володушки козелецелистной, произрастающей в Прибайкалье, идентифицировано 33 компонента; установлено содержание β-гвайена, аромадендрена, ледена оксида. Проведено детальное исследование высокомолекулярных жирных кислот, аминокислот и минерального комплекса.

Дана количественная оценка основных групп БАВ (органические кислоты, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды,

кумарины, сапонины). Микроколоночной ВЭЖХ установлено количественное содержание в надземных органах 12 индивидуальных фенольных соединений (фенолкарбоновые кислоты и флавоноиды). Изучена динамика накопления флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, дубильных веществ по органам растения, а также установлена зависимость содержания этих групп БАВ от фазы вегетации. Разработана технология получения экстракта сухого, обладающего желчегонной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью. Научная новизна исследований подтверждена патентом РФ № 2665968.

Практическая значимость работы. Автором установлены анатомо-диагностические признаки для сырья цельного, измельченного и в виде порошка. Предложены методики определения подлинности сырья – цианидиновая реакция и тонкослойная хроматография. Обосновано проведение стандартизации сырья володушки козелецелистной и экстракта сухого по содержанию флавоноидов и фенолкарбоновых кислот. При разработке методик использован принцип сквозной стандартизации. Для включения в нормативные документы адаптированы методики количественного спектрофотометрического определения суммы флавоноидов и суммы фенолкарбоновых кислот. Методики валидированы и соответствуют критериям: правильность, прецизионность, линейность, специфичность. Автором проведены исследования по установлению числовых показателей доброкачественности сырья, экстракта сухого и на основании полученных результатов составлены проекты нормативных документов: ФС «Володушки козелецелистной трава – *Bupleuri scorzonerifolii herba*», ФСП «Володушки козелецелистной экстракт сухой – *Bupleuri scorzonerifolii extractum siccum*». Результаты микроскопического и фитохимического исследований используются в учебном процессе в Иркутском государственном медицинском университете на профильных кафедрах фармацевтического факультета и в работе предприятия ООО «Иван-чай».

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки. Полученные Петуховой С.А. результаты исследования направлены на решение актуальных задач, связанных с развитием фармацевтической науки, изучением объектов растительного происхождения, расширением ассортимента отечественного лекарственного растительного сырья и разработкой лекарственных препаратов на их основе.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки. Диссертационная работа Петуховой С.А. выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры фармакогнозии и ботаники фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России по проблеме «Изучение перспективных лекарственных растений Восточной Сибири», номер государственной регистрации 01.2.00304320.

Структура и оформление диссертации. Диссертационная работа изложена на 224 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, четырех глав, посвященных экспериментальным исследованиям, общих выводов, списка литературы и приложений. В тексте работы приведены 50 таблиц и 49 рисунков. Библиографический указатель содержит 170 источников, из которых 67 – на иностранных языках.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследований, показана научная новизна и практическая значимость проведенных исследований, а также приведены положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена аналитическому обзору отечественной и зарубежной литературы: распространение растений рода *Vipleurum* и вида володушка козелецелистная, ботаническое описание, данные по химическому составу и использованию растений рода *Vipleurum* в медицине.

Во второй главе приведены сведения об объектах исследований, характеристике используемых приборов и методов, обоснованы методики

проведения экспериментальной работы, указаны методы статистической обработки экспериментальных данных.

В третьей главе изложены результаты фитохимического исследования володушки козелецелистной с использованием аналитических реакций, бумажной, тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Дано описание методов выделения и идентификации флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, кумаринов. Приведены физико-химические, хроматографические характеристики и электронные спектры выделенных соединений. Изложены результаты изучения метаболомного профиля фенолкарбоновых кислот, флавоноидов и тритерпеновых соединений. Методом хромато-масс-спектрометрии проведено исследование эфирного масла, полученного перегонкой с водой. В работе приводятся данные о времени удерживания отдельных компонентов эфирного масла, их процентное содержание в сумме компонентов, масс-спектры веществ, хроматограмма. Дан анализ составу компонентов эфирного масла володушки козелецелистной, произрастающей в Прибайкалье, в сравнении с эфирным маслом растений этого вида из других регионов (Красноярский край, Бурятия, Монголия). Далее приведены результаты исследования состава свободных аминокислот, жирных кислот свободных и связанных, данные по изучению элементного состава (макро-, микро- и ультрамикроэлементов). Представлены результаты количественного определения БАВ в надземных органах володушки козелецелистной. Приведены графические данные по динамике накопления флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, дубильных веществ по органам растения и фазам вегетации.

В четвертой главе представлены данные по микроскопическому изучению и исследованию ресурсов володушки козелецелистной. Автором установлены анатомо-диагностические признаки сырья цельного, измельченного и порошка, которые включены в проект ФС. Дана оценка урожайности и запасам володушки козелецелистной на территории Прибайкалья.

В пятой главе изложены материалы по стандартизации травы володушки козелецелистной. Автором адаптированы и валидированы методики спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов и суммы фенолкарбоновых кислот, установлены числовые показатели, нормы их содержания в траве володушки козелецелистной и сроки годности сырья.

Шестая глава посвящена разработке технологии экстракта сухого из травы володушки козелецелистной, изучению его химического состава и стандартизации. Автором подтверждено, что химический состав экстракта идентичен исходному сырью, отличается более высоким содержанием БАВ. Исследован состав флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, элементов, аминокислот, жирных кислот, дана количественная характеристика содержанию индивидуальных соединений – флавоноидов и фенолкарбоновых кислот. Приведены исследования по разработке показателей подлинности, методик количественного определения суммы флавоноидов и суммы фенолкарбоновых кислот, установлению норм числовых показателей качества и срока годности экстракта сухого, которые включены в проект ФСП.

Выводы отражают содержание диссертации.

В приложении приведены проекты ФС, ФСП, результаты по изучению стабильности сырья володушки козелецелистной в процессе хранения, заключение о результатах по изучению фармакологической активности экстракта сухого, данные по элементному составу травы и экстракта сухого, результаты валидации методик количественного определения БАВ в экстракте сухом, инструкция по заготовке сырья володушки козелецелистной, материалы по внедрению результатов диссертационной работы.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проведен анализ сведений отечественных и зарубежных источников по теме диссертации,

осуществлено планирование и выполнение экспериментальной части работы, подготовлены статьи, тезисы, написаны диссертация и автореферат.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пунктам 3 и 6.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций. Теоретические и практические положения в диссертации автором четко сформулированы, соответствуют цели и задачам исследований. Для решения поставленных задач автором проведен большой объем экспериментальных исследований с использованием современных физико-химических методов. Достоверность результатов подтверждается статистической обработкой полученных экспериментальных данных. Апробация диссертационной работы осуществлена в виде докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях, в которых отражены основные положения и выводы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации. Результаты исследований представляют интерес для фармации при получении новых отечественных растительных средств. Предложенные растительные средства (володушки козелецелистной трава и экстракт сухой) могут быть внедрены на фармацевтических предприятиях.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут использоваться в учебном процессе на профильных кафедрах фармацевтических факультетов.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями, изложена научным языком, заключения и выводы в достаточной степени аргументированы. Содержание автореферата и опубликованные работы соответствуют материалам исследований.

Публикации. Результаты диссертации представлены в 18 научных работах, из них 1 Патент РФ на изобретение, 6 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

В целом, при положительной оценке всего исследования, возникает ряд вопросов, предложений и замечаний к содержанию и оформлению работы:

1. Почему стандартизацию сырья и экстракта сухого володушки козелецелистной предложено проводить по двум показателям – флавоноидам и фенолкарбоновым кислотам?

2. Надземные органы володушки козелецелистной пронизаны крупными млечниками; какие биологически активные вещества они содержат, кроме указанного в диссертации эфирного масла?

3. По каким методикам проводилось изучение сроков хранения сырья володушки козелецелистной и экстракта сухого?

4. В инструкции по заготовке травы володушки козелецелистной приводятся внешние отличительные признаки от других видов володушек; для особенно близких видов можно было бы провести микроскопические исследования и установить анатомо-диагностические признаки.

Вышеуказанные замечания не снижают ценность рецензируемой работы и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение. Диссертационная работа Петуховой Светланы Андреевны на тему «Фармакогностическое исследование володушки козелецелистной (*Bupleurum scorzonerifolium* Willd.) травы и разработка на ее основе экстракта сухого», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием в области фармацевтической химии, фармакогнозии, в котором содержится решение важной задачи по расширению ассортимента отечественного лекарственного растительного сырья.

По актуальности, объему исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных

результатов и обоснованности выводов, уровню апробации, диссертационная работа Петуховой Светланы Андреевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу обсуждён на заседании кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии (Протокол № 4 от «09» ноября 2018 г.).

Заведующий кафедрой фармацевтической, аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук (15.00.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент

Елена Александровна Лукша

644099, г. Омск, ул. Ленина, 12
тел.: 8(3812) 957-008
e-mail: rector@omsk-osma.ru
<http://www.omsk-osma.ru>

Подпись Лукша С.А.
заверяю спец-т по аграр

Виталина С.А.

