

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, факс 272-37-51
http:// www.bashgmu.ru, E-mail: rectorat@bashgmu.ru

ОКПО 01963597 ОГРН 1020202561136
ИНН 0274023088 КПП 027401001

д.в. от. 2021 № 3749-07

На № _____ от _____



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор Рахматуллина И.Р.

« 26 » 05 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Посохиной Алины Алексеевны на тему: «Разработка и стандартизация сбора ангиопротекторного и экстракта сухого на его основе», представленной 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 выполненного исследования

Одной из значимых проблем современной фармацевтической науки является создание доступных отечественных лекарственных средств. Актуальны вопросы разработки растительных средств, применяемых при венозных заболеваниях. Растительные средства содержат, как правило, комплекс биологически активных веществ (БАВ), проявляют полифункциональные свойства и влияют на многие стадии патологического процесса. На фармацевтическом рынке России многокомпонентные

растительные препараты венотонизирующего действия представлены в ограниченном количестве. Качество применяемого растительного сырья для получения лекарственных средств должно соответствовать требованиям актуальной нормативной документации. На *Vupleuri multinervis herba* имеется ВФС-42-580-76, которая не соответствует современным требованиям и должна быть пересмотрена.

Таким образом, разработка новых растительных средств ангиопротекторного действия и новой нормативной документации на *Vupleuri multinervis herba* является актуальной задачей.

Научная новизна исследования

Диссертантом Посохиной А.А. на основании теоретических и экспериментальных исследований разработан состав нового сбора ангиопротекторного действия, новизна которого подтверждена патентом РФ на изобретение № 2729784 от 12.08.2020. В химическом составе сбора установлено содержание флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, тритерпеновых сапонинов, кумаринов, антоцианов, эфирного масла, полисахаридов, аминокислот, дубильных веществ. В ходе изучения полифенольного комплекса идентифицировано 10 флавоноидов (рутин, изокверцитрин, нарциссин, изорамнетин-3-*O*-глюкозид, кверцетин, изорамнетин, кемпферол, гиперозид, гисперидин, спиреозид), показано, что в сумме флавоноидов преобладают рутин $3,35 \pm 0,06$ мг/г, нарциссин $4,15 \pm 0,09$ мг/г. Также установлено содержание в сборе фенолкарбоновых кислот 3-*O*-кофеилхинной, 5-*O*-кофеилхинной, протокатеховой, кофейной; антоцианов - цианидин-3-*O*-глюкозида, цианидин-3-*O*-арабинозида. Определен компонентный состав эфирного масла, которое в значительном количестве содержит салициловый альдегид и метилсалицилат. Установлен состав жирных кислот, среди которых идентифицированы пеларгоновая, лауриновая, миристиновая, пальмитиновая кислоты, а также содержание тритерпеновых сапонинов - календулозидов А и В, эсцина; кумаринов –

эскулетина, умбеллиферона; 8 макро-, 64 микро- и ультрамикроэлементов. Для стандартизации сбора разработаны и предложены методики количественного определения флавоноидов и фенолкарбоновых кислот.

В ходе исследований по разработке нового нормативного документа на *Vupleuri multinervis herba* определен химический состав надземных органов *Vupleurum multinerve*. Идентифицировано 8 флавоноидов, 7 фенолкарбоновых кислот и 72 элемента. Впервые установлено содержание флавоноидов - кверцетин-3-*O*-глюкуронида, астрагалина и пяти фенолкарбоновых кислот - 5-*O*-*n*-кумароилхинной, 5-*O*-ферулоилхинной, 3-*O*-ферулоилхинной, 3,5-ди-*O*-кофеилхинной, 4,5-ди-*O*-кофеилхинной. Дополнены анатомо-диагностические признаки сырья – наличие млечников в надземных органах *Vupleurum multinerve*, предложена новая методика спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов.

Разработана технология получения экстракта сухого «Ангиофитон» (на основе сбора ангиопротекторного) и установлены его показатели качества.

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

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы Посохиной А.А., имеют большое научно-практическое значение для фармацевтической отрасли страны, связанное с поиском и разработкой новых перспективных растительных средств, актуализацией нормативной документации. Практическая значимость подтверждена разработкой проектов нормативной документации: ФС на сбор ангиопротекторный - «Сбор ангиопротекторный», ФС «Володушки многожилковой трава – *Vupleuri multinervis herba*», ФСП на экстракт сухой «Ангиофитон».

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе Иркутского государственного медицинского университета на дисциплинах фармакогнозия, фармацевтическая химия, основы фитотерапии,

на курсах повышения квалификации провизоров в цикле «Контроль качества лекарственных средств» и в работе контрольно-аналитической группы ООО «Иван-чай» (г. Ангарск).

Разработанные растительные средства ангиопротекторного действия могут быть внедрены на фармацевтических предприятиях. Теоретические основы диссертационного исследования и полученные результаты могут применяться в учебном процессе на профильных дисциплинах фармацевтического факультета и курсах повышения квалификации провизоров, а также в работе контрольно-аналитических групп фармацевтических предприятий.

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 212 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, общих выводов и 7 приложений. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 38 рисунками. Список цитируемой литературы включает 171 источник, из них 51 – на иностранных языках.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, дана характеристика степени разработанности темы, отражена научная новизна и практическая значимость исследования, изложены основные положения работы, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена анализу ассортимента растительных средств, применяемых для профилактики и терапии венозных заболеваний на фармацевтическом рынке России, приведены основные принципы разработки многокомпонентных растительных средств (сборов), дана ботанико-фитохимическая и фармакологическая характеристика для каждого компонента сбора. На основании анализа литературных источников, диссертантом сделан вывод о целесообразности внедрения в медицинскую практику нового сбора ангиопротекторного действия.

Во второй главе соискателем охарактеризованы объекты исследования и методы фармакогностического, фитохимического анализа.

В третьей главе приводится теоретическое и экспериментальное обоснование компонентного состава сбора ангиопротекторного, состоящего из 6 лекарственных растений, разрешенных для применения в медицинской практике.

Четвертая глава посвящена исследованию химического состава и стандартизации сбора ангиопротекторного. Автором установлен состав БАВ сбора, проведена идентификация флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, тритерпеновых сапонинов, кумаринов. Определено количественное содержание основных БАВ, определяющих фармакологическую активность. Установлены макро- и микроскопические признаки сбора. Приведены результаты исследования качественного состава флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, а также методом МК-ВЭЖХ-УФ дана их количественная характеристика. Изложены результаты изучения компонентного состава эфирного масла, идентифицировано 21 соединение. По результатам хромато-масс-спектрометрии в составе сбора приводится 8 макро-, 64 микро- и ультрамикрорезультата. Обоснованы оптимальные условия методик количественного определения флавоноидов и фенолкарбоновых кислот, валидационный анализ показал их соответствие требованиям. На основании анализа 5 партий сбора установлены нормы содержания флавоноидов и фенолкарбоновых кислот. Определен срок годности сбора - 2 года.

В пятой главе приведены результаты исследования *Bupleuri multinervis herba*. Диссертантом установлены анатомо-диагностические признаки цельного, измельченного сырья и порошка. Изложены результаты исследования состава флавоноидов и фенолкарбоновых кислот. Идентифицировано 8 флавоноидов и 7 фенолкарбоновых кислот. Преобладающими являются флавоноиды - рутин и нарциссин, из фенолкарбоновых кислот - 5-О-кофеилхинная. Для определения подлинности сырья предложена методика ТСХ. Обосновано использование метода дифференциальной спектрофотометрии для количественного определения

флавоноидов. Валидационные характеристики показали ее соответствие критериям: правильность, линейность, прецизионность. Предложены дополнительные показатели качества сырья: золы общей «не более 10%»; золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, «не более 3%»; содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, «не менее 20%», а также показатели по степени измельченности сырья.

Шестая глава посвящена разработке технологии получения экстракта сухого на основе сбора ангиопротекторного (экстракт «Ангиофитон»), изучению его химического состава, разработке методик оценки подлинности и количественного определения флавоноидов, фенолкарбоновых кислот. Автором подтверждено, что химический состав экстракта идентичен исходному сырью, отличается более высоким содержанием БАВ. Учитывая принцип сквозной стандартизации, для количественного определения флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в основу положены методики, рекомендованные для сбора. Изложены данные по установлению срока годности экстракта сухого.

Диссертация завершена общими выводами и списком литературы.

В приложении, представлены проекты ФС «Сбор ангиопротекторный», ФС «Володушки многожилковой трава – *Vupleuri multinervis herba*», ФСП на экстракт сухой «Ангиофитон», акты внедрений, копия патента РФ.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Теоретические и практические положения диссертационной работы соответствуют цели и задачам исследования. Результаты исследования базируются на большом объеме экспериментальных данных, которые получены с использованием современных фармакогностических, фитохимических методов.

Достоверность результатов исследований Посохиной А.А. подтверждена статистической обработкой полученных результатов, доказана

валидность предложенных методик количественного определения флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в исследуемых растительных средствах.

Заключение и выводы логично вытекают из работы и достаточно аргументированы. Апробация диссертационной работы осуществлена в виде докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях, в которых отражены основные положения и выводы.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Основные положения диссертации Посохиной А.А., выносимые на защиту, соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Область исследования и полученные результаты соответствуют пунктам 2, 3 и 6 паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления и проведении исследования, анализе и обобщении полученных результатов. В работах, выполненных в соавторстве, диссертант принимал активное участие в проведении экспериментальных исследований и обработке полученных результатов.

Публикации

По материалам исследования опубликовано 11 научных работ, в том числе 2 статьи – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, получен 1 патент РФ на изобретение.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации. В целом, при положительной оценке диссертационной работы возникли некоторые вопросы и замечания, требующие дополнительного уточнения и пояснения:

1. Поясните, на чем основан выбор проведения стандартизации Вашего сбора по содержанию фенолкарбоновых кислот?
2. В таблице 3.2.2. (стр. 58) - указан 50% этиловый спирт, а на стр. 59 в тексте – 40% этиловый спирт. Непонятно, какая именно концентрация этилового спирта была использована?
3. Почему линейность разрабатываемых Вами методик количественного определения Вы проверяете, используя раствор стандартного образца, а не сбора? Вы же разрабатываете методику количественного определения не рутина, а флавоноидов в сборе.
4. Поясните, с какой целью Вы проводили исследование анатомо-диагностических признаков подземных органов володушки, если сырьем является трава?
5. На основании каких экспериментальных исследований Вами выбран метод мацерации для получения экстракта из сбора?
6. Вы предлагаете четыре методики для стандартизации: по содержанию флавоноидов, по содержанию фенолкарбоновых кислот, по содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых водой и по содержанию экстрактивных веществ, извлекаемых 40% этиловым спиртом. Обоснуйте такой большой выбор методов стандартизации по содержанию действующих веществ.

Необходимо отметить, что указанные замечания носят в основном уточняющий характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Посохиной Алины Алексеевны «Разработка и стандартизация сбора ангиопротекторного и экстракта сухого на его основе», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием в области фармацевтической химии, фармакогнозии, в котором содержится решение важной задачи по расширению ассортимента отечественных лекарственных растительных средств.

По актуальности темы, объему исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, уровню апробации, диссертационная работа Посохиной Алины Алексеевны 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. Автор – Посохина Алина Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №10 от «17» мая 2021г.).

Заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор

 Кудашкина Наталья Владимировна

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
450008, г. Уфа, ул. Ленина д. 3, +7 (347) 272 41 73, rectorat@bashgmu.ru,
<http://bashgmu.ru>

«26» мая 2021 г.

