

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
**«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российской Федерации,
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

13. 11. 2020 № 7130

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.

[Signature]

» ноября 2020

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Тыхеева Жаргала Александровича на тему «Фармакогностическое исследование растений рода *Bupleurum* L. регионов Внутренней Азии», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук

Актуальность темы

Лекарственные растения являются ценными источниками биологически активных веществ, обладают широким спектром фармакологической активности и относительно малой токсичностью. Из видов, активно используемых в традиционной медицине, для получения средств, обладающих гепатопротекторной, антибактериальной и противовирусной активностями, привлекают внимание растения рода *Bupleurum* L. Данные литературы свидетельствуют о широком спектре их биологической активности и возможности использования в качестве сырья для создания лекарственных средств. Виды *B. longifolium*, *B. sibiricum*, *B. bicaule* и *B. scorzonerifolium* из относительно малоосвоенных северо-западных и аридных районов, к каковым относятся значительные территории

Внутренней Азии, являются практически не изученными. С учетом вышеизложенного, актуальным является фармакогностическое исследование растений рода *Bupleurum* L. регионов Внутренней Азии с целью внедрения их в практическую медицину.

Работа выполнена в лаборатории химии природных систем БИП СО РАН в соответствии с задачами по проекту №0339-2016-0003 «Трансформация веществ в адаптивных реакциях организмов как индикатор антропогенного воздействия в экосистемах Азиатской России и сопредельных территорий» и на кафедре фармации медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» в рамках ряда проектов, в том числе проектной части государственного задания в сфере научной деятельности, проекта №19.1168.2014/К «Исследование низкомолекулярных метаболитов растений флоры Северной Азии и создание с использованием традиций восточной медицины новых лекарственных средств широкого спектра действия», проекта РФФИ №18-34-00515 мол_а «Химический состав растений рода *Bupleurum* L. (Apiaceae) флоры Северной Азии: выделение и исследование метаболитов, оценка их биологической активности», а также проекта БГУ №20-09-0502 «Химический состав биологически активных веществ растений рода *Bupleurum* L. Байкальской природной территории».

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Основные положения диссертации Тыхеева Жаргала Александровича, выносимые на защиту и выводы по диссертации, соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Область исследования и полученные результаты соответствуют пунктам 2, 3, 5, 6 паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые проведено фитохимическое исследование 5 видов володушек, произрастающих в регионах Внутренней Азии. В ходе изучения их химического состава установлено наличие эфирных масел, жирных кислот, флавоноидов, дубильных веществ, полисахаридов, фенолкарбоновых кислот, сапонинов. Определен компонентный состав эфирных масел *B. longifolium*, *B. sibiricum*, *B. bicaule* и *B. scorzonerifolium* и установлено, что образцы с наиболее континентальной территории семиаридной и аридной зоны Азии характеризуются высоким содержанием сесквитерпенов типа гумулана, карифилана, муролана, моноциклических сесквитерпенов, бициклических сесквитерпенов с циклопропановым кольцом. Образцы с

территорий с большим количеством осадков и мягкими условиями климата представлены сесквитерпенами ряда кадинана, спиртами, фенилпропаноидами, ациклическими и туйановыми монотерпенами. Определен качественный состав и количественное содержание компонентов липидной фракции видов володушек из регионов Внутренней Азии. Он представлен жирными кислотами, стеринами и производными углеводородов, основными из которых являются 16:0, цис18:1n9 и 18:2n9 кислоты и β-ситостерол. Сравнительный анализ состава жирных кислот надземных частей володушек показал, что для многолетних видов характерно накопление длинноцепочечных насыщенных жирных кислот 22:0, 23:0, 24:0 и 26:0, однолетних – короткоцепочечных насыщенных жирных кислот 8:0, 11:0 и ненасыщенных 14:1n9, 15:1n9 18:3n9 кислоты. Разработаны и валидированы методики количественного определения суммы флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в надземных частях *B. bicaule*. Установлено суммарное содержание фенольных соединений в надземных частях *B. bicaule* (флавоноиды – 3,49–3,54%; фенолкарбоновые кислоты – 4,02–4,13%; дубильные вещества – 10,27–11,28%), *B. scorzonerifolium* (флавоноиды – 2,89%– 4,55%; фенолкарбоновые кислоты – 1,52%– 2,52%; дубильные вещества – 2,78%– 4,69%) и *B. longifolium* (флавоноиды – 2,45%, фенолкарбоновые кислоты – 3,72%, дубильные вещества – 5,26%) флоры Бурятии и Монголии. Установлены основные диагностические внешние и микроскопические признаки *B. bicauli herba*, показатели доброкачественности и нормы содержания основных групп БАВ и определены запасы сырья *B. bicauli herba* на конкретных зарослях. Впервые установлено содержание суммы сайкосапонинов в подземных органах *B. bicaule* (2,77–2,86%), *B. scorzonerifolium* (0,58–1,95%) и *B. chinense* (1,36–1,50%).

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Сформулированные автором выводы в полной мере обоснованы и отвечают цели и задачам исследования. Структура и последовательность изложения материала в диссертации и автореферате совпадают и отражают данные, полученные автором.

Результаты исследований базируются на достаточном фактическом материале. Эксперименты выполнены с использованием комплекса современных фармакогностических, физико-химических, фитохимических и статистических методов исследований.

Достоверность результатов исследований Тыхеева Жаргала Александровича подтверждена статистической обработкой полученных

результатов, доказана валидность предложенной методики количественного определения фенольных соединений в володушке двустебельной траве.

Заключения и выводы логично вытекают из работы и аргументированы.

Основные положения исследования доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях, в них отражены основные положения и выводы диссертации. По материалам диссертации опубликовано 30 научных работ, из них 5 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Содержание автореферата и опубликованных работ соответствуют материалам диссертации.

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

Диссертационная работа Тыхеева Жаргала Александровича вносит существенный вклад в решение важной задачи в области фармацевтической химии и фармакогнозии по исследованию перспективных видов лекарственных растений.

На основе проведенных исследований Тыхеева Жаргала Александровича разработаны и предложены: проект фармакопейной статьи «Володушки двустебельной травы», методики количественного определения суммы флавоноидов и суммы фенолкарбоновых кислот.

Результаты диссертационного исследования Тыхеева Ж.А. по определению анатомо-диагностических признаков лекарственного растительного сырья *Bupleurum bicauli herba*, методики количественного определения суммы флавоноидов и суммы фенолкарбоновых кислот внедрены в учебный процесс на кафедре фармации медицинского института Бурятского государственного университета имени Доржи Банзарова. Полученные соискателем результаты можно использовать в практической фармации, внедрить на фармацевтических предприятиях и центрах контроля качества лекарственных средств для целей стандартизации сырья и лекарственных препаратов, содержащих флавоноиды и фенолкарбоновые кислоты.

Таким образом, результаты исследований данной работы имеют научно-практическое значение, могут быть использованы в научных исследованиях, учебном процессе ВУЗов, на фармацевтических предприятиях и вносят существенный вклад в научное исследование володушек Внутренней Азии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, выводов и заключений

Структура, последовательность изложения работы и содержание глав отвечают цели и задачам диссертационного исследования.

Диссертационная работа изложена на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, общих выводов и 5 приложений. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 47 таблицами. Список цитируемой литературы включает 139 источников, из них 83 – на иностранных языках.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» соискатель приводит сведения о ботанической характеристике растений рода *Bupleurum* L. Обобщены сведения по химическому составу указанных растений и применению их в народной и традиционной медицине. На основании анализа данных литературы диссертантом сделан вывод о том, что химический состав растений рода *Bupleurum* L. Внутренней Азии является практически не изученным. В связи с этим, фармакогностическое изучение видов, произрастающих на территории Бурятии, Забайкальского края и Монголии, является актуальным.

Во второй главе соискателем представлены сведения об объектах исследований, приводится обоснование методов и приборов, а также другие данные методического характера.

Глава 3 посвящена фитохимическому изучению перспективных для внедрения в отечественную фармакопею видов володушек. В исследуемых видах обнаружены следующие классы биологически активных соединений: тритерпеновые сапонины, дубильные вещества, флавоноиды, кумарины и полисахариды. Методом ГХ/МС определен компонентный состав эфирных масел травы и корней исследуемых видов; для надземной части *B. scorzonerifolium* отмечены изменения состава в зависимости от места произрастания и фазы развития. Впервые определен качественный состав и количественное содержание компонентов липидных фракций 5 видов володушек Внутренней Азии, представленные жирными кислотами, стеринами, производными углеводородов. Мультивариативным методом статистической обработки состава жирных кислот надземных частей володушек показано, что для многолетних видов характерно накопление длинноцепочечных насыщенных жирных кислот 22:0, 23:0, 24:0 и 26:0, для однолетних – насыщенных 8:0, 11:0 и ненасыщенных 14:1n9, 15:1n9, 18:3n9 кислот. Определен их макро- и микроэлементный состав, изучено количественное содержание фенольных соединений и суммы сайкосапонинов в корнях.

В четвертой главе диссертант приводит результаты определения диагностических признаков володушки двустебельной травы, володушки двустебельной корней и володушки козельцелистной корней; методики количественного определения суммы флавоноидов и суммы фенолкарбоновых кислот в надземной части володушки двустебельной и их валидацию. Оптимальными параметрами экстракции указанных групп БАВ являются: степень измельчения сырья – 1 мм, экстрагент – 70% спирт этиловый в соотношении 1:100 и продолжительность экстракции – 60 мин. Определены основные требования к показателям доброкачественности сырья *Bupleuri bicaule herba*: суммы флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 2%, суммы фенолкарбоновых кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту – не менее 2,5%, суммы экстрактивных веществ (40% этиловый спирт) – не менее 20% и другие критерии качества сырья.

Диссертация завершена общими выводами и списком литературы. Достоверность выводов подтверждена достаточным объемом представленного материала, анализом полученных данных, результатами статистической обработки.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. В работах, выполненных в соавторстве, диссертант непосредственно участвовал в планировании, выполнении эксперимента и в обработке данных. лично автором выполнены экспериментально-аналитические исследования по разработке методик качественного и количественного анализа, осуществлена статистическая обработка и валидация, проведено обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии и выполнении всех этапов исследования: от постановки задач и их реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

При общей положительной оценке работы Тыхеева Ж.А. возникли некоторые вопросы и замечания:

1. В соответствии с задачами исследования Вы изучаете 5 видов володушек (*B. bicaule*, *B. scorzonerifolium*, *B. longifolium*, *B. sibiricum*, *B. chinense*), а показатели подлинности и доброкачественности устанавливаете только для *B. bicaule*. Почему?

2. В соответствии с главой 3.1 при качественном обнаружении биологически активных веществ установлено присутствие во всех исследуемых видах володушек тритерпеновых сапонинов, дубильных веществ, флавоноидов, кумаринов и полисахаридов. В дальнейшей работе

Вы количественно определяли все эти группы БАВ, кроме кумаринов. Почему?

3. Вами определен МГК-анализ компонентного состава эфирных масел и липидной фракции только для *B. scorzonerifolium* разных мест обитания, а в выводе 2 на стр.109, Вы пишите: «.....На основе МГК-анализа ЖК состава растений рода *Bupleurum* L установлено.....».

4. Таблица 3.11 (стр.81) «Степень изученности состава жирных кислот растений рода *Bupleurum* L.» не информативная, так как в ней приведены сведения о количестве изученных видов володушек, из какой местности, анализируемая часть, источник литературы, но нет данных по составу жирных кислот.

5. Поясните как согласуется рис.3.6 «Евклидова дендрограмма» (стр. 85) с нижеприведенным описанием. На диаграмме по оси ординат даны значения от 0,00 до 2,00 и не указаны единицы измерения.

6. Объясните, почему эфирные масла, жирнокислотный состав Вы изучали в пяти видах володушек; содержание макро- и микроэлементов в *B. scorzonerifolium*, *B. chinense*; углеводы – в *B.bicaule*, *B. scorzonerifolium*; содержание суммы сайкосапонинов – в *B.bicaule*, *B. scorzonerifolium*, *B. chinense*; содержание фенольных соединений - в *B.bicaule*, *B. scorzonerifolium*, *B. longifolium*? Были ли Вами подобраны оптимальные условия определения изученных Вами групп биологически активных веществ?

7. На стр. 117-118 Вы пишите, что соотношение 1:100 является оптимальным, но по данным таблицы нельзя однозначно это утверждать, так как значения соотношений 1:100 и 1:150 с учетом указанных отклонений одинаковы ($4,02 \pm 0,11$ и $4,01 \pm 0,12$). Проводили ли Вы исследования по изучению кратности экстракции?

8. Почему в список литературы не включены публикации автора и отсутствует таблица сокращений?

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

Заключение

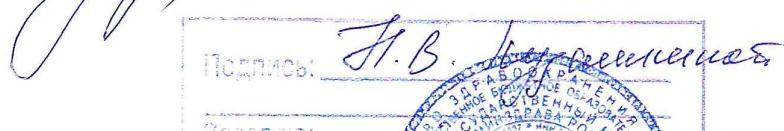
Диссертационная работа Тыхеева Жаргала Александровича «Фармакогностическое исследование растений рода *Bupleurum* L. регионов Внутренней Азии», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, в которой содержится решение важной задачи в области фармацевтической химии и фармакогнозии по исследованию перспективных видов лекарственных растений.

По актуальности, объему, научно-методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов данная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Тыхеев Жаргал Александрович – заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Тыхеева Жаргала Александровича на тему «Фармакогностическое исследование растений рода *Bupleurum* L. регионов Внутренней Азии», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, 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 №3 от «26» октября 2020 г.).

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>

«13» ноября 2020 г.