ОТЗЫВ

официального оппонента исполняющей обязанности заведующей кафедрой химии Государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет», доктора фармацевтических наук, профессора **Ханиной Минисы Абдуллаевны** по диссертации Хасановой Светланы Рашитовны на тему: «Экспериментально-теоретическое обоснование создания и стандартизации лекарственных растительных препаратов с антиоксидантной активностью», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Загрязнение окружающей среды, избыточное потребление синтетических лекарств, пищевых добавок и консервантов, к которым человек эволюционно неприспособлен, а также недостаток в пище растительных компонентов, содержащих, в частности, антиоксиданты, способствуют росту заболеваний сердечно-сосудистой системы, аллергических, онкологических и других. Перспективным является использование средства, содержащего в своем составе комплекс антиоксидантов, таких как биофлавоноиды, витамины Е и С, глутатион, селен (входящие в состав активного центра глутатионпероксидазы). Такой комплексный состав с включенными антиоксидантами, действующими, как в водной, так и липидной фазах, и влияющий на процессы липопероксидации и радикалообразования, является наиболее сбалансированным и перспективным в плане клинического применения. Это обусловливает повышенный интерес к поиску профилактических и лечебных антиоксидантных средств природного происхождения, основным преимуществом которых является их многостороннее и щадящее воздействие на организм, отсутствие или незначительность проявления побочных эффектов.

Расширение ассортимента антиоксидантных лекарственных средств на основе отечественной растительной сырьевой базы является одной из актуальных задач современной фармации. Возможным решением данной задачи является внедрение в практику новых сборов и новых видов лекарственного растительного сырья уже изученных растений. Одним из таких видов являются листья боярышника кроваво-красного. Лекарственные препараты из листьев боярышника существуют на отечественном фармацевтическом рынке (www.grls.rosminzdrav.ru), однако нормативной документации на этот вид сырья отсутствует.

Таким образом, создание методологических подходов к разработке комплексных фитопрепаратов с антиоксидантной активностью для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний является актуальным.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате проведенных исследований автором разработаны методологические подходы к созданию новых растительных средств на основе природных антиоксидантов для профилактики и комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

С использованием современных физико-химических методов анализа (КХ, ВЭТСХ, ГХ/МС, ВЭЖХ, ЯМР-, УФ- и ИК-спектроскопия) изучен компонентный состав биологически активных веществ листьев боярышника кроваво-красного и идентифицировано 70 соединений различной природы, установлена структура 17 фенольных веществ. Впервые в листьях боярышника кроваво-красного обнаружены изовитексин, физетин, дигидрокверцетин, нарингин, гесперидин, байкалеин, кумаран, α-гидрохинон, пирокатехин, хинная, кофейная и хлорогеновая кислоты. Изучен компонентный состав липофильной фракции (включая эфирное масло) листьев боярышника кроваво-красного и идентифицировано 37 соединений.

Автором с учетом динамики накопления основных групп БАВ в листьях боярышника кроваво-красного по фазам вегетации растения установлены оптимальные сроки заготовки лекарственного растительного сырья.

Фармакологический скрининг антиоксидантной активности 25 видов лекарственного растительного сырья и 145 различных сочетаний на их основе позволил автору теоретически и экспериментально обосновать составы двух новых сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК».

Состав основных групп БАВ (флавоноидов, органических кислот, кумаринов, суммы дубильных соединений, сапонинов, аскорбиновой кислоты, полисахаридов, каротиноидов, эфирных масел, аминокислот, макро- и микроэлементов) сборов «Кардиофит-ИБС», «Ангиофит-НМК» исследован с использованием современных физико-химических методов анализа (КХ, ВЭТСХ, ГХ/МС, ВЭЖХ, ЯМР-, УФ- и ИК-спектроскопия)

Анатомо-морфологическое исследование сборов «Кардиофит-ИБС», «Ангиофит-НМК» и листьев боярышника кроваво-красного позволило автору выявить диагностически-значимые признаки (ДЗП), предложенные в качестве критерия стандартизации.

В ходе фармакологических исследований разработанных сборов и листьев боярышника кроваво-красного установлено, что они относятся к 4 классу опасности «Вещества малоопасные», для сбора «Кардиофит-ИБС» установлены антиоксидантные, кардиотропные, антикоагулянтные, антиагрегантные, антигипоксические свойства, для сбора «Ангиофит-НМК» - антиоксидантные, антикоагулянтные, антиагрегантные, антигипоксические свойства, для листьев боярышника кроваво-красного - антиоксидантные, кардиотропные, антиаритмические свойства

Автором подобраны оптимальные условия и разработана технология получения суммарных извлечений из листьев боярышника кроваво-красного и сборов «Кардиофит-ИБС», «Ангиофит-НМК».

Приоритет и новизна исследований подтверждена тремя патентами: «Сбор лекарственных растений для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения» (патент № 2338550); «Сбор лекарственных растений для профилактики и лечения ишемической болезни сердца» (патент № 2416424); «Способ местного лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста с применением жевательного субстрата» (патент № 2521373).

Сформулированные автором выводы в полной мере обоснованы и отвечают цели и задачам исследования. Результаты исследований базируются на достаточном фактическом материале. Эксперименты выполнены с использованием комплекса современных методов физико-химических, спектральных, хроматографических и статистических. Рекомендации и заключения логично вытекают из результатов работы и в достаточной степени аргументированы.

Результаты диссертационного исследования обобщены и обсуждались на конференциях всероссийского и регионального уровня. По результатам работы опубликовано 59 научных работ, в том числе 21 статья – в журналах, рекомендованных ВАК.

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

В результате проведенных исследований разработаны методологические основы для разработки новых растительных средств с использованием целенаправленного поиска новых сырьевых источников получения эффективных отечественных антиоксидантных фитопрепаратов для комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Разработаны критерии подлинности и показатели качества сборов и листьев боярышника кроваво-красного, необходимые для их стандартизации.

Разработаны методики анализа: методика качественного анализа методом ТСХ, методика определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин в листьях боярышника кроваво-красного, сборах «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК».

Проведенные исследования позволили обосновать возможность расширения отечественной номенклатуры официнального сырья за счет нового вида сырья - листьев боярышника кроваво-красного и сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК». Результаты фармакологических испытаний подтвердили целесообразность разработанных методологических подходов к созданию новых растительных лекарственных средств для профилактики и комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

На новое сырье (листья боярышника кроваво-красного), сборы («Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК»), жидкий и густой экстракты

подготовлены проекты нормативных документов, регламентирующих их качество.

По результатам диссертационного исследования получены три патента: «Сбор лекарственных растений для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения» (патент № 2338550); «Сбор лекарственных растений для профилактики и лечения ишемической болезни сердца» (патент № 2416424); «Способ местного лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста с применением жевательного субстрата» (патент № 2521373).

Результаты диссертации внедрены в работу ГКУЗ Республиканский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Республики Башкортостан, ООО «Травы Башкирии», ООО «Фитоцентр Гордеева», в учебный процесс кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 270 отечественных и 113 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 87 таблицами и 112 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Глава 1 представляет собой аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию исследований применения антиоксидантов и перспектив использования растительных препаратов с антиоксидантной активностью в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Систематизированы данные литературы о химическом составе растений рода *Crataegus* L., биологической активности препаратов боярышника и вопросам стандартизации сырья.

Глава 2 традиционно посвящена описанию объектов и методов исследования лекарственного растительного сырья.

Глава 3 посвящена разработке методологических подходов по созданию лекарственных растительных средств на основе природных антиоксидантов. Поведенный скрининг на антиоксидантную активность 25 видов лекарственного растительного сырья и 145 различных сочетаний на их основе позволил автору теоретически и экспериментально обосновать составы двух новых сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК».

В главе 4 приводятся результаты фармакогностического исследования листьев боярышника кроваво-красного, включая морфолого-анатомические исследования, изучение химического состава, выделение и установление структуры биологически активных веществ с использованием различных методов и приемов.

В главе 5 изложены результаты фармакогностического исследования двух новых сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК». В ходе анатомо-морфологических исследований выявлены анатомические диагностически-значимые признаки сборов. Фитохимические исследования позволили установить качественный состав и содержание основных групп биологически активных веществ исследуемых сборов.

Глава 6 посвящена разработке методов стандартизации и нормативной документации на листья боярышника кроваво-красного, сборы «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК». В главе приводятся методики количественного определения флавоноидов и показатели доброкачественности листьев боярышника кроваво-красного, сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК».

В главе 7 изложены результаты технологических исследований по разработке лекарственных форм на основе листьев боярышника кроваво-красного, сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК».

Глава 8 посвящена исследованию биологической активности листьев боярышника кроваво-красного, сборов «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК».

В приложение вынесены материалы, подтверждающие практическую значимость диссертационного исследования: проекты фармакопейных статей на листья боярышника кроваво-красного, сборы «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК», экстракты жидкий и густой; инструкция по сбору и сушке листьев боярышника кроваво-красного, акты внедрения.

По теме диссертации опубликовано 59 работ, 21 статья в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлено 3 патента.

Данные диссертации используются в практической работе ГКУЗ Республиканский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Республики Башкортостан, ООО «Травы Башкирии», ООО «Фитоцентр Гордеева», а также в учебном процессе на кафедрах фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

При положительной оценке работы Хасановой С.Р., возникли вопросы и замечания:

Вопросы и замечания:

1. При описании анатомо-диагностических признаков полыни обыкновенной Т-образный волосок принят за простой волосок на короткой ножке и длинной конечной клеткой (стр. 187, 191).

2. На стр. 216 – неудачное выражение «Аминокислоты содержатся во всех живых организмах. Они образуют ядро клетки».

3. Для выбора оптимального состава сбора при НМК автором проведен скрининг 18 видов ЛРС и 131 различных сочетаний на их основе. Каким образом подбирались сочетания растений – случайным образом, или использовались какие-то закономерности?

4. Рентгенофлуоресцентный метод показал, что листья боярышника кроваво-красного, сборы «Кардиофит-ИБС» и «Ангиофит-НМК» содержат значительное количество макро- и микроэлементов (стр. 218). Можно предположить, что сырье и сборы будут являться дополнительным источником микроэлементов – цинк, медь, марганец, что очень важно для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Но известно, что биологической ценностью обладают лишь доступные биогенные элементы, содержащиеся в лекарственном растительном сырье и продуктах их переработки в виде солей органических кислот и других растворимых химических соединениях, чаще всего комплексных. Проводилось ли исследование элементного состава суммарных извлечений, полученных из листьев и сборов?

5. На стр. 228 представлена диаграмма зависимости содержания флавоноидов от кратности экстракции, согласно которой при 4-кратной экстракции содержание исследуемой группы веществ резко снижается в сравнении с 3-кратной экстракцией. Поясните данный факт.

6. В методике количественного определения флавоноидов в сборе «Ангиофит-НМК», приведенной на стр. 233-234, есть фраза: «Извлечение искусственно охлаждают, фильтруют .... в колбу, вместимостью 100 мл, отбрасывая первые 15-20 мл фильтрата, доводят объем до метки (раствор А). Такая же фраза в проекте ФСП на данный сбор. Поясните – это техническая ошибка, или в методике предусмотрено, что из извлечения отбрасывается часть фильтрата?

7. В методиках количественного определения флавоноидов в сборе «Кардифит ИБС» (стр. 231) и сборе «Ангиофит-НМК» (стр. 234) при дифференциальной спектрофотометрии используют в первом случае 0,05 мл разведенной хлористоводородной кислоты, а во втором случае – 0,1 мл 30% уксусной кислоты. Поясните имеет ли принципиальное значение, какую кислоту использовать в каждом случае?

Указанные замечания носят уточняющий характер и не умоляют достоинств диссертационной работы.

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации, также как и диссертационная работа Хасановой Светланы Рашитовны, полностью соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Хасановой Светланы Рашитовны на тему: «Экспериментально-теоретическое обоснование создания и стандартизации лекарственных растительных препаратов с антиоксидантной активностью», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 –

фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы современной фармацевтической химии и фармакогнозии по разработке методологических подходов к созданию новых растительных средств на основе природных антиоксидантов для профилактики и комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, изучению лекарственного растительного сырья, выделению биологически активных веществ, стандартизации и разработке нормативной документации на ЛРС.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Хасановой Светланы Рашитовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент
Исполняющая обязанности заведующей кафедрой химии
Государственного образовательного учреждения высшего
образования Московской области «Государственный
гуманитарно-технологический университет»
142611, Московская область, г.Орехово-Зуево, Ул. Зеленая, д. 22
Тел. 8(496)425-78-75, E-mail: rektorat@mgogi.ru
доктор фармацевтических наук
профессор ***Ханина Миниса Абдуллаевна***
08 февраля 2016г.

Подпись профессора Ханиной Минисы Абдуллаевны заверяю

Проректор по научной работе
Государственного образовательного
учреждения высшего образования Московской области
«Государственный гуманитарно-технологический университет»,

кандидат филологических наук, доцент Яковлева Элина Николаевна

ГГТУ