

ОТЗЫВ

официального оппонента доцента кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, **Куркиной Анны Владимировны** по диссертации *Петровой Диляры Наильевны* на тему: «Совершенствование методов анализа ряда флавоноидсодержащих растений», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Флавоноидсодержащие растения составляют одну из наиболее многочисленных и востребованных групп лекарственных растений как отечественной, так и мировой медицины. Выходящие в последние годы, как научные публикации, так и официальные нормативные документы, предлагают подходы к стандартизации различных видов лекарственного растительного сырья по содержанию флавоноидов.

Основным методом стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды, является дифференциальная спектрофотометрия, основанная на комплексообразующей реакции флавоноидов с хлоридом алюминия. В отечественной нормативной документации (Государственная фармакопея и фармакопейные статьи предприятий) используется данный метод для оценки качества 22 видов лекарственного растительного сырья (ЛРС). В отличие от Европейской фармакопеи, где принят унифицированный метод определения флавоноидов по реакции с хлоридом алюминия после кислотного гидролиза гликозидов флавоноидов, в отечественной практике используется индивидуальный подход к каждому виду сырья. Как правило, в методиках варьируется режим экстракции флавоноидов, условия проведения реакции с хлоридом алюминия, аналитическая длина волны и основной флавоноид, на который пересчитывается содержание суммы флавоноидов. В качестве референтного флавоноида для пересчета суммарного содержания флавоноидов используются чаще всего такие известные стандартные вещества, как рутин, гиперозид, циннарозид и лютеолин. Однако в ряде методик выбор референтного флавоноида обоснован не в полной мере. Кроме того, обнаруживаются и другие недостатки в методиках количественного определения суммы флавоноидов, касающихся параметров экстракции (экстрагент, время экстракции).

Все вышеизложенное делает диссертационную работу Петровой Д.Н. весьма актуальной, направленной в решении практических задач, стоящих перед отечественной фармацией в области совершенствования методов анализа растительного сырья.

Степень разработанности темы.

Совершенствование анализа флавоноидсодержащих растений является важным разделом современных исследований лекарственного растительного сырья, что связано и с широким ассортиментом данной группы лекарственных растений и с их значением с терапевтической точки зрения. Этой проблемой занимаются большие научные школы под руководством таких ведущих профессоров, как В.А. Куркин, И.А. Самылина, А.А. Сорокина, Т.Л. Киселева, В.Н. Бубенчикова и др. Результаты этих исследований нашли отражение в проектах фармакопейных статей на флавоноидсодержащие виды сырья для включения в Государственную Фармакопею Российской Федерации XII издания.

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

В рамках диссертационной работы автором проведено сравнительное изучение процесса экстракции флавоноидов в 9 видах растительного сырья. На основании экспериментальных данных предложена математическая модель, которая позволяет обсуждать закономерности экстракции флавоноида из растительного материала. С помощью метода ВЭЖХ для пяти из исследованных видов был определен доминирующий флавоноид, причем предложено использовать для расчетов значения его удельного показателя поглощения. Были исследованы технологические параметры, влияющие на процесс водной экстракции флавоноидов из растительного сырья. Предложен экспресс-метод определения водорастворимых флавоноидов. Разработана методика определения флавоноидов в траве фиалки. Разработан новый способ получения флавоноидов (так называемого технического рутина) из листьев амаранта багряного на основе водной экстракции.

Впервые было проведено изучение влияния флавоноидной фракции листьев амаранта багряного на рост и иммунологические показатели белых крыс. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности стандартизации данного сырья по содержанию флавоноидов при использовании его в ветеринарной практике в качестве кормовой добавки.

Диссертационная работа выполнена с использованием фармакогностических, химических, технологических, хроматографических методов (тонкослойная, высокоэффективная жидкостная хроматография), спектральных методов (спектроскопия в УФ-и видимой областях спектра), а также методов исследований специфической фармакологической активности.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных. В работе были широко использованы математические методы, в том числе методы планирования эксперимента, математического моделирования, дисперсионный и

регрессионный анализ. Статистическая обработка данных исследований (P=95%) проведена с помощью программ Microsoft Excel с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата и определением ошибки единичного определения в соответствии с требованиями ГФ СССР XI издания.

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

В результате проведенных исследований разработаны экспресс-методы количественного определения флавоноидов в 8 видах лекарственного растительного сырья, позволивших существенно сократить время анализа. Предложено внести изменения в разделы «Количественное определение» действующих статей Государственной фармакопеи на эти виды сырья. Разработанные методики определения флавоноидов были апробированы в Казанском филиале государственного бюджетного учреждения «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» и на ОАО «Татхимфармпрепараты» и получили положительные оценки. Результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии фармацевтического факультета с курсами фармакогнозии и ботаники Казанского государственного медицинского университета.

Полученные результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научных исследованиях флавоноидсодержащих растений, особенно в случаях, требующих большого объема определений количественного содержания флавоноидов.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 102 отечественных и 38 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 30 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, поставлены цель и задачи исследования, отмечена новизна и практическая значимость полученных результатов, а также изложены положения, выносимые на защиту. Глава 1 посвящена обзору современного состояния состоянию исследований флавоноидного состава изучаемых лекарственных растений, методам их количественного определения отечественными и зарубежными нормативными документами. В главе 2 приведена характеристика объектов и методов исследования (фитохимических и биохимических). Глава 3 посвящена разработке экспресс-методов определения флавоноидов в 8 видах лекарственного растительного сырья. Глава 4 обобщает результаты экспериментальных данных, представленных в 3-й главе и предлагает

математическую модель закономерностей процесса экстракции флавоноидов из растительного материала. В 5-й главе представлена разработанная автором, методика количественного определения водорастворимых флавоноидов в траве фиалки. В 6-й главе описывается способ препаративного получения суммы флавоноидов из листьев амаранта багряного и исследование некоторых аспектов их биологической активности. В Приложения вынесены проекты изменений к 7 статьям действующей Государственной фармакопеи, регламентирующим качество лекарственного растительного сырья.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Данные диссертации используются в практической работе Казанского филиала государственного бюджетного учреждения «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» и ОАО «Татхимфармпрепараты», а также в учебном процессе кафедры фармакологии фармацевтического факультета с курсами фармакогнозии и ботаники Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Полученные автором результаты можно использовать в рамках работы профильных кафедр в высших профессиональных учреждениях и на фармацевтических предприятиях с производственным процессом переработки лекарственного растительного сырья.

В целом, положительно оценивая работу Петровой Д.Н., хочется задать несколько вопросов и сделать ряд замечаний:

1. Хотелось бы уточнить, чем обусловлен выбор амаранта багряного как нефармакопейного растения в качестве источника получения рутина? Почему именно трава фиалки используется как модель для выделения рутина? В чем преимущество данных растений по сравнению с софорой японской и гречихой посевной как классическими сырьевыми источниками данного вещества?

2. Из текста непонятно, является ли объяснение механизма комплексообразования изосалипурпозидов результатами собственных исследований или это взято из литературных источников?

3. На наш взгляд, использование дробной экстракции может привести к возрастанию ошибки метода при расчете содержания суммы флавоноидов в сырье и потому введение на основе данных результатов расчетную формулу поправочного коэффициента на неполноту экстракции вряд ли можно считать удачным. Резюмируйте, какие принципиально новые моменты были Вами предложены при оптимизации методов количественного определения, кроме введения поправочного коэффициента на неполноту экстракции?

4. Возникает сомнение относительно того, что режим непродолжительной экстракции в течение 5 мин или в течении 10 мин позволяет извлекать свыше 90% анализируемых флавоноидов и объективно определять содержание

действующих веществ в экспресс-методике. В этой связи хотелось бы уточнить, каким образом Вами была доказана полнота экстракции.

5. Как соотносятся Ваши значения содержания суммы флавоноидов с более ранними работами исследователей, а также с числовыми показателями, указанными в этих публикациях? Вписываются ли Вами данные в нижний предел содержания суммы флавоноидов?

6. Хотелось бы уточнить, каким образом рассчитан удельный показатель поглощения комплекса смеси рутина и гиперозида для экспресс-метода количественного определения содержания флавоноидов в траве зверобоя продырявленного?

7. Считаем целесообразным введение в изменение к фармакопейной статье отдельный числовой показатель содержания суммы флавоноидов для лекарственного растительного сырья, используемого для получения настоев.

8. В диссертационной работе имеются стилистические погрешности (например, «водный настой»-стр. 47, «выход флавоноидов»- стр.95, «вода дистиллированная»- стр.121, «спирт»- стр.28, стр.53, стр.76 и др.) отдельные опечатки(стр.7, стр.18, стр.27, стр.40, стр.45, стр.49, стр.67, стр.75, стр.96, стр.98, стр.111, стр.118, стр.134, стр.138, стр.143 и др.), однако они не носят принципиального характера и не снижают ценности работы.

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят только уточняющий характер и не снижают ценности и актуальности работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации и, также как и диссертационная работа Петровой Диляры Наильевны, полностью соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Петровой Диляры Наильевны на тему: «Совершенствование методов анализа ряда флавоноидсодержащих растений», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармацевтической химии и фармакогнозии по изучению лекарственного растительного сырья, стандартизации и разработке нормативной документации и ЛРС.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Петровой Диляры Наильевны соответствует требованиям пункта 9.

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Петрова Диляра Наильевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Доцент кафедры фармакогнозии
с ботаникой и основами фитотерапии
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Самарский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
443099, г.Самара, ул. Чапаевская, 89,
Тел. 8(846)260-33-59,
info@samsmu.ru,
доктор фармацевтических наук

Куркина Анна Владимировна

«__» _____ 2015