

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой химии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет», доктора фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессора Ханиной Минисы Абдуллаевны по диссертации Мызниковой Ольги Александровны на тему: «Фармакогностическое изучение и стандартизация хатмы тюрингенской травы, произрастающей на территории Алтайского края», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

### *1. Актуальность выполненного исследования*

Перспективным для изучения видом является хатма тюрингенская (*Lavatera thuringiaca* L.) семейства мальвовые (*Malvaceae* Juss.). Исследовательский интерес к растению обусловлен принципом филогенетического родства. Официальные представители семейства мальвовые, алтей лекарственный и алтей армянский, – важный источник полисахаридов. Однако их сырьевая база на территории Алтайского края ограничена.

О перспективности для практического использования в медицине хатмы тюрингенской травы свидетельствуют следующие моменты: опыт применения в народной медицине в качестве отхаркивающего, обволакивающего, противовоспалительного и обезболивающего средства; наличие комплекса биологически активных соединений, обеспечивающих проявление биологической активности, включающего полисахариды, фенолокислоты, флавоноиды, полифенольные окисляемые соединения (дубильные вещества), сапонины и др., а также обеспеченность сырьевой базы - широкий ареал распространения и опыт введения в культуру.

Поскольку в научной литературе отсутствует исчерпывающая информация о морфолого-анатомических особенностях, качественном составе, количественном содержании биологически активных соединений и специфической активности хатмы тюрингенской травы, комплексное фармакогностическое исследование данного вида сырья представляется актуальной задачей.

### *2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность*

Впервые проведено комплексное фармакогностическое исследование и стандартизация хатмы тюрингенской травы, произрастающей на территории Алтайского края.

В рамках диссертационной работы диссертантом проведено морфолого-анатомическое исследование сырьевой части хатмы тюрингенской и выявлены микродиагностические признаки.

В результате фитохимического исследования надземной части хатмы тюрингенской установлено, что в состав комплекса биологически активных

соединений входят моносахариды (арабиноза, галактоза, глюкоза); водорастворимые полисахариды (слизи); пектиновые вещества; гемицеллюлозы А и Б; органические кислоты (винная, щавелевая, яблочная); свободные аминокислоты ( $\alpha$ -аланин,  $\beta$ -аланин, метионин, аспарагиновая кислота); тритерпеновые сапонины; конденсированные и гидролизуемые дубильные вещества; оксикоричные кислоты (производные кофейной, хлорогеновой, кумаровой, феруловой кислот); флавоноиды (группы флавона, флавонола, катехина); кумарины (производные умбеллиферона).

Проведено исследование динамики количественного содержания основных групп БАВ (водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ, гемицеллюлоз, органических кислот, свободных аминокислот, фенолокислот, дубильных веществ, флавоноидов, кумаринов) в зависимости от морфологической части растения и фазы его развития.

Обобщая полученные данные о фитохимическом составе травы хатмы тюрингенской, автором разработаны подходы к стандартизации, согласно которым количественную оценку содержания веществ флавоноидной природы проводят методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин при длине волны 410 нм.

Проведены фармакологические исследования настоя травы хатмы тюрингенской на противовоспалительную активность.

Установлены показатели подлинности и доброкачественности хатмы тюрингенской травы.

Диссертационная работа выполнена с использованием фармакогностических, химических, технологических, хроматографических методов (тонкослойная, ВЭЖХ), спектральных методов (УФ-спектроскопия), а также методов исследования специфической фармакологической активности. Установление природы и структуры соединений осуществляли с помощью «МилиХром А-02» с УФ-детектором и УФ-спектроскопии (спектрофотометры Shimadzu UV-mini 1240), химических превращений, а также ТСХ и непосредственным сравнением с достоверно известными образцами веществ.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных.

### ***3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, обусловлена грамотным планированием и логичным решением поставленных задач с использованием современных методов исследования, большим объемом экспериментальных данных, а так же статистической обработкой полученных результатов эксперимента, осуществленной в соответствии требованиями ГФ XIII издания.

Для решения поставленных задач автором осуществлен большой объем работы, включающий блок ресурсоведческих, фармакологических, анатомо-морфологических, химических, аналитических и технологических исследований.

Теоретические и практические положения диссертации логически вытекают из результатов экспериментов.

#### *4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования*

Диссертантом научно обоснована целесообразность внедрения хатьмы тюрингенской травы в научную медицину. Изучен комплекс биологически активных соединений сырья. На модели острого воспаления доказано наличие противовоспалительной активности настоя травы хатьмы тюрингенской. Валидирована методика количественного определения флавоноидов в исследуемом сырье. Разработан проект нормативной документации «Хатьмы тюрингенской трава цельная».

Результаты исследований внедрены на кафедры фармации ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России и на ЗАО «Эвалар». Представляют интерес для совершенствования учебного процесса по курсу «Фармакогнозия» и «Новые лекарственные растения» при изучении сырья, содержащего полисахариды, флавоноиды.

#### *5. Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук*

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации темы исследования АААА-А18-118041190036-2.

#### *6. Соответствие диссертации паспорту научной специальности*

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пунктам 2, 5 и 6 паспорта специальности:

2. Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств.

5. Изучение вопросов рационального использования ресурсов лекарственного растительного сырья с учетом влияния различных факторов на накопление биологически активных веществ в сырье.

6. Изучение фитохимического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

## *7. Оценка содержания диссертации*

Диссертационная работа изложена на 156 страницах машинописного текста. Включает в себя введение, шесть глав (обзор литературы и результаты собственных исследований), выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 29 рисунками. Список литературы включает 158 источников (в том числе - 31 зарубежный).

Во введении изложена актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, обозначена новизна и практическая значимость работы; описаны положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы: ботаническую характеристику хатмы тюрингенской; данные по распространению вида на территории России и Алтайского края; информацию об использовании растения в промышленности, в научной и народной медицине; информацию составе комплекса биологически активных соединений.

Вторая глава посвящена описанию объектов, методов и методик исследования.

В третьей главе приведены результаты фитохимического изучения хатмы тюрингенской травы и корней. Проведено сравнение комплексов биологически активных соединений травы и корней.

В четвёртой главе изложены результаты определения острой токсичности и противовоспалительной активности настоя травы хатмы тюрингенской.

В пятой главе описаны исследования сырьевых запасов хатмы тюрингенской травы в окрестностях села Новиково Алтайского края.

В шестой главе приведены результаты морфологического, микроскопического исследования, установлены показатели подлинности и доброкачественности, срок заготовки и срок годности исследуемого сырья.

В приложении представлены хроматограммы, полученные при исследовании извлечений хатмы тюрингенской травы и корней методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, УФ-спектры фенольных соединений, акты внедрения полученных результатов, проект нормативной документации «Хатмы тюрингенской трава цельная».

По теме диссертации опубликовано 17 научных статей и тезисов, 3 статьи – в изданиях Перечня ВАК.

Данные диссертации используются в практической работе ЗАО «Эвалар», а также в учебном процессе на кафедре фармации ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Полученные автором результаты целесообразно использовать в учебном процессе фармацевтических ВУЗов и факультетов; на фармацевтических производствах, производящих фитопрепараты.

При общей положительной оценке работы Мызниковой Ольги Александровны тему «Фармакогностическое изучение и стандартизация хатмы тюрингенской травы, произрастающей на территории Алтайского края», представляется необходимым ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. Цель диссертационной должна быть конкретной и не включать в себя задачи. На стр.5 представлена цель работы – фитохимическое изучение, установление показателей доброкачественности, специфической активности, перспектив использования в качестве лекарственного растительного сырья и стандартизация хатмы тюрингенской травы, произрастающей на территории Алтайского края. Цель работы – установить возможность использования хатмы тюрингенской травы в качестве нового вида сырья.
2. При описании ботанической характеристики, ареалов распространения и мест обитания необходимо пользоваться первоисточниками (Флора Западной Сибири и др. ) (стр.10, 11).
3. В подписи к рисунку 4 (стр. 13) не верно дана ссылка на источник литературы.
4. В методиках количественного определения биологически активных веществ не приводятся расчетные формулы (стр. 28 – аминокислоты; стр. 29 – органические кислоты; стр. 33 – флавоноиды и фенолокислоты и т.д.).
5. В методике количественного определения кумаринов автор описывает цит.: «к 20 мл фильтрата прибавляют 1 г натрия хлорида. Смесь встряхивают в течении 20 мин, фильтруют. Фильтрат упаривают до сухого остатка». Поясните с какой целью к хлороформному фильтрату прибавляют соль?
6. Для ТСХ исследования органических кислот использовали систему растворителей спирт этиловый- аммиака раствор (16:4,5). Одним из условий метода хроматографии является то что исследуемые вещества, сорбенты и системы растворителей не должны химически взаимодействовать друг с другом. В данном случае это условие нарушается (стр. 28, 44).
7. При определении острой токсичности и специфической активности животным вводили внутривенно водный настой хатмы тюрингенской травы в дозировках 1000 мг/кг – 2500мг/кг и 100 мг/кг соответственно. Поясните каким образом проводили расчет дозировки, какие объемы жидкости вводили животным (мышам и крысам соответственно)? Какой препарат сравнения использовался в исследованиях?
8. В таблицах №№ 8-12 представлены результаты ВЭЖХ анализа состава фенольных соединений (стр. 50, 52, 53, 54, 55) в различных фракциях. В таблицах приводятся следующие идентифицированные соединения: кофейная кислота, хлорогеновая кислота, идентификация которых не вызывает сомнений, поскольку использовались стандартные образцы веществ. Кроме того в таблицах указывается – производное хлорогеновой кислоты, соединения кумаринового ряда, производные катехина и т.д. Поясните каким образом была проведена идентификация данных соединений?.

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

**8. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

**9. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Мызниковой Ольги Александровны на тему: «Фармакогностическое изучение и стандартизация хатмы тюрингенской травы, произрастающей на территории Алтайского края», 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 научной задачи современной фармацевтической химии по изучению новых лекарственных растений.

Диссертационная работа Мызниковой Ольги Александровны соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 10 октября 2018г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мызникова Ольга Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент**

Заведующий кафедрой химии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет»

Министерства образования Московской области

142611, Московская область, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22

e-mail: rektorat@ggtu.ru

доктор фармацевтических наук,

15.00.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

профессор

Ханина Миниса Абдуллаевна

«4» февраля 2019г.

Проректор по научной работе Государственного образовательного

учреждения высшего образования Московской области

«Московский государственный областной гуманитарный институт»,

кандидат филологических наук, доцент



Яковлева Элина Николаевна