



Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России)

NOVOSIBIRSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

Красный проспект, 52, г. Новосибирск, 630091, тел./факс 383-2-223204
52, Krasny prospect, Novosibirsk 630091, RUSSIA, tel./fax 383-2-223204
e-mail: rectorngmu@yandex.ru; <http://www.ngmu.ru>

07.02.2014 № 170-28/40

На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ГБОУ ВПО «Новосибирский
государственный медицинский
университет» МЗ России

д-р мед. наук, профессор

И.О. Маринкин

« 07 » февраля 2014 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Погодина Ильи Сергеевича на тему: «Фармакогностическое изучение сосюреи горькой как источника биологически активных веществ», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России

Диссертационная работа Погодина Ильи Сергеевича посвящена химическому, анатомо-морфологическому и фармакологическому исследованию сосюреи горькой, произрастающей на территории Сибири, а так же разработке методик стандартизации нового вида лекарственного растительного сырья.

Актуальность темы.

Актуальной проблемой отечественной практической медицины является паразитарное заболевание — описторхоз. Особенно остро стоит данная проблема на территории Обь-Иртышского бассейна, где показатели заболеваемости населения описторхозом от 6 до 30 раз превышают таковые по Российской Федерации. Широкое распространение описторхоза, поражение гепатобилиарной, панкреатической, сердечно-сосудистой и других систем в сочетании с широким

кругом побочных действий и противопоказаний к назначению синтетических ЛС, диктуют необходимость разработки малотоксичных и высокоэффективных фитопрепаратов. Одним из перспективных лекарственных растений, произрастающих на территории Сибири является соссюрея горькая, применяемая в традиционной тибетской медицине и народной медицине жителей Восточной Сибири при паразитарных поражениях желудочно-кишечного тракта.

В связи с этим, комплексное изучение травы соссюреи горькой, с целью внедрения ее в научную медицину России является актуальным.

Научная новизна исследований.

Впервые проведено комплексное фармакогностическое исследование надземной части соссюреи горькой, произрастающей на территории Сибири. На основании полученных данных разработан проект ФС «Соссюрея горькой трава».

Впервые установлено количественное содержание основных групп биологически активных веществ соссюреи горькой (полисахаридов, аминокислот, аскорбиновой кислоты, каротиноидов и хлорофиллов, кумаринов, дубильных веществ), включая динамику накопления флавоноидов и сесквитерпеновых лактонов в разные фазы развития растения.

Для обнаружения и количественного определения отдельных групп биологически активных соединений в траве соссюреи горькой автором был использован метод ВЭЖХ, в результате были обнаружены кумарины (умбеллиферон), флавоноиды (лютеолин, лютеолин-7-гликозид, апигенин, космосиин), фенолокислоты и гидроксикоричные кислоты (кофейная, хлорогеновая, галловая, сиреневая, феруловая), сесквитерпеновые лактоны (гроссгемин, репин, цинаропикрин).

Подобраны условия и адаптированы методики количественного определения действующих веществ в траве соссюреи горькой (суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии и суммы сесквитерпеновых лактонов методом ВЭЖХ), проведена их валидационная оценка.

Проведена оценка запасов сырья соссюреи горькой на территории административных районов Омской области.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы.

В результате проведенных исследований установлена возможность расширения ассортимента лекарственного растительного сырья за счет использования травы соссюреи горькой. Определены сроки и оптимальная фаза развития для заготовки сырья, а так же сырьевая часть. Установлены основные показатели подлинности и доброкачественности растительного сырья. Полученные данные легли в основу нормативной документации (ФС «Соссюрея горькой трава») и «Инструкции по заготовке и сушке травы соссюреи горькой»

Предложены методики количественного определения в траве соссюреи горькой суммарного содержания флавоноидов дифференциальным спектрофотометрическим методом и суммы сесквитерпеновых лактонов методом ВЭЖХ, которые введены в рабочий процесс Территориального центра по сертификации и контролю качества лекарственных средств Омской области (г.Омск), а также в практику научных исследований и учебный процесс ГБОУ

ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ, ГБОУ ВПО ОГМУ Минздрава РФ.

Научно обоснована целесообразность использования соссуреи горькой травы для создания фитопрепаратов, обладающих гепатопротекторной и противоописторхозной активностью.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты диссертационной работы Погодина Ильи Сергеевича могут быть использованы в научном и учебном процессах на кафедрах фармакогнозии и фармацевтической химии фармацевтических вузов и факультетов России, а так же в научных учреждениях Российской Федерации и стран СНГ, специализирующихся в области создания и стандартизации фитопрепаратов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

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 на современном аналитическом оборудовании (жидкостные хроматографы Shimadzu LC-20 Prominence и HEWLETT PACKARD Agilent 1100 Series; спектрофотометры СФ-2000 и UNICO 2802S; ИК-спектрометр INFRALUM FT-801). Рекомендации и заключения логично вытекают из результатов работы и в достаточной степени аргументированы.

Результаты диссертационного исследования обобщены и обсуждались на конференциях международного, всероссийского и регионального уровня. По результатам работы опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура работы, её характеристика.

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, четырех глав, отражающих результаты собственных экспериментальных исследований и выводов. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 20 рисунками. Библиографический указатель включает 173 источник, из них 51 на иностранных языках.

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 историческим аспектам систематического изучения рода *Saussurea* DC., ботанико-географическому описанию, степени изученности химического состава представителей *Saussurea* DC., произрастающих на территории Сибири и имеющих наибольший ресурсный потенциал (10 видов, включая *Saussurea amara*), и их применения в традиционной, народной и

экспериментальной медицине.

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

В Главах 3 – 6 экспериментальной части приводятся результаты собственных исследований по изучению химического состава надземной части сныти обыкновенной, динамике накопления основных БАВ, подбору технологических параметров для максимального извлечения основных групп биологически активных веществ и исследованию специфической биологической активности, разработке методик стандартизации сырья.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Диссертационная работа Погодина И.С. является многогранной и глубокой по содержанию, выполненной на соответствующем научном уровне с использованием современных методов исследования. Изложение материала диссертации Погодина И.С. приводится в традиционной для экспериментальных работ форме: после введения и обзора литературы следуют данные собственных исследований автора, которые завершаются общими выводами, списком литературы и приложениями. Диссертация достаточно иллюстрирована таблицами и рисунками, подтверждающими достоверность полученных результатов. Работа оформлена тщательно, с применением компьютерной графики в соответствии с требованиями ВАК.

Однако наряду с достоинствами в работе имеются опечатки и отдельные моменты, требующие дополнительных пояснений и уточнений:

1. Опечатки на стр. 7, 33, 71, 75, 91.
2. Автором не приведен перечень объектов исследования и не дана их характеристика (дата и место сбора, фаза развития, морфологическая группа).
3. При исследовании фенолкарбоновых и гидроксикоричных кислот в надземной части с.горькой установлено присутствие 5 веществ (кофейной, хлорогеновой, галловой, сиреневой, феруловой кислот). Анализируя электронный спектр поглощения суммарного извлечения из надземной части с.горькой, полученного с использованием 70% спирта этилового, автор отмечает, что при длине волны 325 ± 2 нм наблюдается выраженный максимум поглощения. На основании этого делается вывод, что кислота хлорогеновая является преобладающей. Однако в качестве аналитической длины волны предлагается $\lambda = 330$ нм.

Вопросы: 1. Почему в качестве аналитической используется длина волны 330 нм? 2. Почему автор решил, что кислота хлорогеновая является преобладающей? Кофейная и феруловая кислоты имеют максимумы поглощения близкие к 325 нм (см. табл.8).

Замечание: В описании методики количественного определения фенолкарбоновых кислот (стр. 56, 86): «спектрофотометрический метод без предварительного разделения суммы фенолкарбоновых кислот» автор, вероятно, говорит о прямом варианте СФ метода без предварительной очистки суммы фенолкарбоновых кислот от сопутствующих веществ.

4. При анализе кумаринов с. горькой было установлено наличие только одного вещества – умбеллиферона, на основании этого автором делается вывод,

что умбеллиферон является преобладающим в сумме кумаринов (стр.82). Для количественного определения суммы кумаринов используется прямой вариант спектрофотометрического метода, и предлагается аналитическая длина волны $\lambda=325\text{nm}$ (стр. 58, 87, 88) с ссылкой на рисунок 7. Однако данный рисунок иллюстрирует, что максимумы поглощения извлечения из травы с.горькой и раствора стандартного образца умбеллиферона не совпадают, а электронные спектры поглощения извлечения из травы с.горькой, полученные с использованием 70% и 95% спирта этилового идентичны. Т.е. спектры поглощения кумаринов и фенолкарбонных перекрываются. Каким образом автор провел расчет количественного содержания данных групп БАВ?

5. При описании методики количественного определения дубильных веществ в расчетной формуле автором допущена ошибка.

6. Фармакологические исследования.

5.1. При исследовании острой токсичности при внутрижелудочном введении водно-спиртовых извлечений из травы с.горькой на мышах и красках автором установлено, что исследуемые образцы относятся к IV классу опасности. Однако в более ранних научных публикациях (Нурмухаметова К.А., Краснов Е.А., 2000, 2004гг.) есть сведения, что сухой экстракт с.горькой на 70% этаноле проявил значительную токсичность ($LD_{50} = 3,5\text{г/кг}$). Поясните данный факт.

5.2. Сухие экстракты травы с.горькой в эксперименте проявили специфическую активность – гепатопротекторную и противоописторхозную. С какими группами биологически активных веществ травы с.горькой автор связывает проявление данных видов активности? (В работе нет информации о составе и содержании основных групп БАВ в сухих экстрактах с.горькой).

5.3. В таблице 21 сведения по гепатопротекторной активности водно-спиртового извлечения с.горькой отсутствуют.

6. При описании внешних признаков сырья с.горькой (Стр. 101) указано, что «при сушке сырья с.горькой происходят процессы созревания семян, поэтому в сырье отмечается значительное количество цветков с семенами». Однако в дальнейшем при описании морфологических признаков сырья в проекте ФС и в «Инструкции по сбору сушке и хранению сырья с.горькой» эта информация отсутствует.

7. Срок годности в проекте ФС «Сосюреи горькой трава» и в «Инструкции по сбору сушке и хранению сырья с.горькой» не совпадает.

8. В работе отсутствует информация о зависимости компонентного состава и количественного содержания основных групп биологически активных веществ от географической приуроченности.

9. Замечание: вывод о перспективности с.горькой для внедрения в медицинскую практику можно сделать только после проведения комплексного фармакогностического анализа, а не после обзора литературы.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не умоляют достоинства диссертационной работы.

Заключение.

Диссертационная работа Погодина Ильи Сергеевича представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной задачи в области фармации – расширение ассортимента новых источников отечественных лекарственных фитосредств.

Диссертационная работа Погодина Ильи Сергеевича по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, достоверности полученных результатов, уровню апробации и содержанию основных публикаций в печати соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, а её автор Погодин Илья Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв обсужден на заседании кафедры фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от «06» февраля 2014 г.).

Зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники
ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России,
Доктор фармацевтических наук, профессор

Доцент кафедры фармакогнозии и ботаники
ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России,
кандидат фармацевтических наук



М.А. Ханина

Д.Л.Макарова

06 февраля 2014г.

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ
Россия, 630091, г.Новосибирск, Красный проспект, 52
rector@ngmu.ru, <http://www.ngmu.ru>

