

Отзыв

официального оппонента доктора фармацевтических наук, профессора Бубенчиковой Валентины Николаевны на диссертационную работу Харлампович Татьяны Анатольевны «Фитохимическое изучение и стандартизация донника лекарственного травы, произрастающего на территории Алтайского края» в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения РФ», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность проблемы.

Программа стратегического развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года предполагает создание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. Расширение ассортимента лекарственных средств на основе отечественной растительной сырьевой базы является одной из актуальных задач современной фармации. Интерес к фитотерапии в последние десятилетия неизменно растет. Минимум побочных эффектов и возможность длительного приема растительных препаратов является их основным преимуществом. Известно, что фитопрепараты применяются для профилактики и на ранних стадиях заболеваний для усиления, поддержания лечебного эффекта и снижения побочных действий в комбинированной фармакотерапии.

Перспективным для создания фитопрепаратов растением является донник лекарственный, широко распространенный на территории Алтайского края и хорошо развивающийся в культуре. Обладает антикоагулянтным, мягким успокаивающим, кардиотоническим действием и способствует восстановлению эндотелия кровеносных сосудов. Несмотря на разнообразие фармакологических свойств, на сегодняшний день на аптечном рынке отсутствуют лекарственные препараты на основе донника лекарственного травы. Донник лекарственный не включен в отечественную фармакопею. В действующей нормативной документации – ГОСТ 14101-69 «Трава донника

лекарственного» имеющиеся сведения недостаточны для полной диагностики сырья и не соответствуют современным требованиям, предъявляемым к нормативным документам. Методика определения свободного кумарина методом ВЭЖХ, примененная в Европейской фармакопее, недостаточно объективна, т.к. не учитывает содержащийся в растительном сырье гликозид кумарина, обладающий, согласно заключению Европейского агентства по оценке лекарственных средств, биологической активностью аналогичной кумарину. Существует необходимость в оптимизации аналитических методов контроля и совершенствовании требований к качеству растительного сырья.

Недостаточно изучен фитохимический состав БАС растительного сырья, из-за различия подходов к изучению, имеющиеся сведения, особенно по количественному содержанию индивидуальных соединений, требуют уточнения с применением специфичных методов. Данные по фитохимическому исследованию донника лекарственного травы, произрастающего на территории Алтайского края отсутствуют.

Научная новизна работы. Проведено комплексное фитохимическое исследование донника лекарственного травы, произрастающего на территории Алтайского края. Установлено, что комплекс БАС состоит из кумаринов, флавоноидов, дубильных веществ, тритерпеновых сапонинов, полисахаридов, липофильных веществ. Выделены и идентифицированы индивидуальные соединения: кумарин, о-кумаровая кислота, мелилотовая кислота, галловая кислота (в составе дубильных веществ), мирицетин, кемпферол, кверцетин, изорамнетин (в составе флавоноидов), формонетин, биоханин А, витамин Е, лютеин, β -каротин, β -ситостерин, фруктоза, галактоза, арабиноза, глюкоза, рамноза, аспарагиновая кислота, глютамин, треонин, валин, аргинин, изолейцин, лейцин, линоленовая, линолевая, пальмитиновая кислоты и др. Установлено количественное содержание основных групп БАС и индивидуальных соединений. Изучена динамика накопления основных групп БАС в растительном сырье (флавоноиды, кумарины) в зависимости от района произрастания и времени сбора.

В промышленных условиях получен и изучен донника лекарственного травы экстракт сухой. Проведенное изучение острой токсичности выявило его практически безвредность, предварительные скрининговые фармакологические исследования показали возможность применения в качестве средства с антикоагулянтной активностью.

Предложен новый подход к стандартизации растительного сырья и экстракта - по содержанию суммы кумаринов методом ВЭЖХ, разработана и валидирована методика количественного определения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе. Обоснованность утверждений и заключений автора обеспечивается значительным объемом экспериментальных данных, полученных с использованием современных физико-химических методов (спектрофотометрия в УФ и видимой областях, ГХ, ВЭТСХ, ВЭЖХ), с последующей статистической обработкой полученных данных.

Выводы по результатам исследования соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из представленных экспериментальных данных.

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении сведений о химическом составе донника лекарственного травы. Полученные данные в ходе фармакологического скрининга могут служить предварительным экспериментальным обоснованием перспективности использования донника экстракта сухого в качестве лечебно-профилактического средства.

Практическая значимость работы. Подготовлены к рассмотрению проекты ФСП: «Донника лекарственного трава *Melilotus officinalis* цельная и измельченная «ангро», «Донника лекарственного травы экстракт сухой, субстанция-порошок».

Теоретические положения и результаты экспериментальных исследований применяются в учебном процессе кафедры фармацевтической химии с курсом органической и токсикологической химии, кафедры фармакогнозии с курсом ботаники Алтайского государственного медицинского

университета; используются на фармацевтическом предприятии ЗАО «Эвалар» для контроля качества растительного сырья и экстракта сухого. Основные положения диссертационной работы Харлампович Т.А. доложены и обобщены на международных, Всероссийских и региональных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 6 паспорта «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Содержание диссертации. Диссертационная работа изложена на 197 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 53 рисунками, содержит приложение и список литературы, включающий 127 источников, в том числе 36 зарубежных.

Во введении изложена актуальность темы, определены цель и задачи, показана научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор отечественной и зарубежной литературы: характеристику вида *Melilotus officinalis*, его распространение, ресурсные запасы, данные по химическому составу и использованию, фармакологические исследования.

Вторая глава посвящена описанию объектов и методов исследования.

В третьей главе приведены результаты фитохимического исследования кумаринов, флавоноидов, фенолокислот, дубильных веществ, полисахаридов, сапонинов, аминокислот, липофильных соединений и др.; разработка методик стандартизации донника лекарственного травы и экстракта сухого, внесенных в проекты ФСП.

В четвертой главе изложены результаты фармакологических исследований донника лекарственного травы и экстракта сухого.

В пятой главе приведены результаты морфологического, микроскопического анализа, установленные товароведческие показатели, использованные для разработки проектов ФСП.

В приложении представлены результаты изучения сроков годности сырья и экстракта сухого, проекты ФСП, основные документы, подтверждающие внедрение результатов диссертационной работы.

Содержание автореферата отражает содержание диссертационной работы; выводы, сформулированные в диссертации и автореферате, совпадают.

Замечания по оформлению и содержанию работы. В целом, работа выполнена на высоком научном уровне, представленные материалы изложены последовательно и логично, согласуются с выводами. Данные, полученные в ходе экспериментальных исследований, подтверждены статистически, достоверны и сомнению не подлежат.

Однако, оценивая диссертационную работу положительно, возникает ряд вопросов и замечаний к содержанию и оформлению работы:

1. На с. 61 указано, что один из пиков имеет то же время удерживания, что и пик стандарта гиперозида. Из текста неясно, идентифицирован этот пик, как гиперозид или нет?

2. Не указаны условия твердофазной экстракции на патроне С18 (с.64)?

3. На наш взгляд, недостаточно подробно описано, каким образом устанавливалась структура флавоноидов методом спектрофотометрии (с.65)? Какие для этого использовались диагностические добавки?

4. На с. 75 неверно указано, что флавоноиды, как и кумарины образуют с диазореактивом комплексы; в действительности имеет место образование азокрасителей.

5. о-Кумаровая и мелилотовая кислоты ошибочно отнесены к группе кумаринов; указанные вещества по химической природе являются гидроксикоричными кислотами.

