

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора Ханиной Минисы Абдуллаевны на диссертационную работу Трофимовой Светланы Валерьевны на тему: «Фармакогностическое изучение листьев боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea* Pall. из флоры Башкортостана», представленную 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа Трофимовой Светланы Валерьевны посвящена химическому, анатомо-морфологическому и фармакологическому исследованию нового вида лекарственного растительного сырья.

Актуальность темы исследования продиктована потребностью практической фармации в расширении ассортимента лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья. Объектом исследования послужили листья боярышника кроваво-красного, как единственного представителя рода *Crataegus* L., встречающегося в диком виде на территории Республики Башкортостан.

Лекарственным растительным сырьем боярышника, разрешенным к применению в медицинской практике на территории России, являются плоды и цветки. Ценность препаратов боярышника заключается в том, что они содержат большое число биологически активных веществ, влияющих на сердечно-сосудистую систему, усиливающих кровообращение в венечных сосудах сердца, участвующих в окислительно-восстановительных процессах, обладающих способностью уменьшать проницаемость и ломкость капилляров.

Однако существующая сырьевая база боярышников в России не отвечает запросам фармацевтической промышленности. Одним из путей решения данной проблемы является введение в практику нового вида сырья – листьев боярышника. За рубежом изучают данный вид сырья для качественной замены или совместного использования наравне с плодами и цветками.

Таким образом, введение в медицинскую практику нового вида лекарственного растительного сырья – листьев боярышника кроваво-красного является актуальным.

Научная новизна исследований.

Трофимовой С.В. впервые проведено морфологическое исследование прилистников боярышника кроваво-красного, выявлены новые анатомо-диагностические признаки в листьях боярышника кроваво-красного, впервые проведено микроскопическое исследование прилистников и черешка листа боярышника кроваво-красного, выявлены диагностически-значимые признаки сырья, на основании которых разработан показатель качества для стандартизации листьев боярышника кроваво-красного. Изучен состав биологически активных веществ листьев боярышника кроваво-красного, определено их количественное содержание. Методом ВЭЖХ обнаружено 18 фенольных соединений, из которых впервые обнаружены и идентифицированы байкалеин, физетин, дигидрокверцетин. Методом ГХ/МС установлено присутствие 31 соединения, из которых идентифицированы 4 вещества фенольной природы: кумаран, α -гидрохинон, пирокатехин и хинная кислота. Впервые изучен химический состав эфирного масла листьев боярышника кроваво-красного. При хромато-масс-спектрометрическом исследовании образцов эфирного масла листьев боярышника выявлено 44 соединения, из которых идентифицировано 18, из которых преобладающими являются соединения сесквитерпеновой природы (1-этилиденоктагидро-7 α -метил-1H-инден (8.34%), ледол (7.17%), α -фарнезен (2,01%), α -кадинол (1,87%). Изучен полисахаридный, аминокислотный, микро- и макроэлементный состав листьев боярышника кроваво-красного, определены сроки годности и оптимальное время заготовки листьев боярышника кроваво-красного, произрастающего на территории РБ.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы.

Разработанные методики качественного анализа методом хроматографии в тонком слое сорбента и содержания суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин внедрены в учебный процесс кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

Выявленные диагностически-значимые признаки листьев боярышника кроваво-красного могут быть использованы для стандартизации нового вида лекарственного растительного сырья.

Теоретические и экспериментальные исследования биологических свойств показали целесообразность дальнейшего фармакологического исследования листьев боярышника кроваво-красного в качестве средства для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Установлены антиоксидантные, кардиопротективные,

антиаритмические свойства листьев боярышника кроваво-красного. Определена острая токсичность и на основании данных исследований листья боярышника были отнесены к классу малотоксичных соединений.

На основе проведенных исследований разработан проект фармакопейной статьи «Боярышника кроваво-красного листа» и инструкция по сбору и сушке листьев боярышника.

Апробация работы и полнота публикаций.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на конференции ученых Республики Башкортостан с международным участием «Научный прорыв-2009», посвященной Году поддержки и развития молодежных инициатив, Дню Республики (г. Уфа, 2009 г.), Республиканской конференции молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Медицинская наука – 2009», посвященной Году поддержки и развития молодежных инициатив, Дню Медицинского работника (г. Уфа, 2009 г.), Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной Году молодежи в России и Году поддержки и развития молодежных инициатив в РБ (г. Уфа, 2009 г.), конкурсе работ молодых ученых по программе «У.М.Н.И.К.» (г. Уфа, 2009 г.), Всероссийской молодежной конференции «Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности. Доклинические и клинические исследования новых лекарственных препаратов» (г. Уфа, июль 2012 г.), Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Итоги и перспективы молодежной медицинской и фармацевтической науки» (г. Уфа, ноябрь 2012 г.), Всероссийском конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, апрель 2012 г.), Молодежном форуме Приволжского федерального округа «iВолга-2013» (Самарская область, июнь 2013 г.)

Материалы диссертации и выводы достаточно полно отражены в 17 научных публикациях, из которых 8 – в журналах рецензируемых ВАК Минобрнауки России, что соответствует требованиям п.13 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Степень обоснованности и достоверности результатов исследований, научных положений, выводов и заключений.

Сформулированные автором выводы по результатам исследования в полной мере обоснованы, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из представленных экспериментальных данных.

Исследования выполнены с применением комплекса современных методов анализа. Результаты исследований базируются на достаточном фактическом материале, достоверность которых подтверждена с использованием статистическим методов анализа.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют заявленной специальности 14.04.02. - фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности (пунктам 2,3, и 6 паспорта специальности «фармацевтическая химия, фармакогнозия»).

Структура диссертации, ее характеристика.

Диссертационная работа изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, 4 экспериментальных глав, отражающих результаты собственных исследований и выводов. Работа содержит 47 рисунков и 33 таблицы. Список литературы включает 129 источников, из которых 27 иностранных.

Во **введении** обоснована актуальность исследований, сформулированы цель и задачи, охарактеризованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования, основные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, дана ботанико-фармакогностическая характеристика рода *Crataegus* L., проведена оценка степени изученности химического состава боярышников и анализ методов стандартизации сырья боярышника в различных фармакопеях, изучено современное состояние фармакологических исследований препаратов на основе сырья боярышников.

Глава вторая традиционно посвящена описанию объектов и методов исследования изучаемого вида сырья.

В главах экспериментальной части диссертации приводятся результаты собственных исследований по изучению морфолого-анатомических характеристик листьев боярышника кроваво-красного (**глава 3**), их химического состава (**глава 4**), разработке методов стандартизации нового вида лекарственного растительного сырья (**глава 5**) и оценке его биологической активности (**глава 6**).

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

Замечания по оформлению и содержанию работы.

1. Автором для детекции моносахаров на ТСХ предлагается использовать 5% раствор алюминия хлорида в этиловом спирте, 1% раствором железа хлорида и раствором аммиака (стр.43).

2. В расчетных формулах, приведенных на стр. 47, 48, 49, 52, 53, 56, 57 допущены ошибки.

3. При описании методик количественного определения основных групп БАВ (флавоноидов, сапонинов, моносахаров, процианидинов и др.) автор не приводит электронные спектры поглощения анализируемых растворов.

4. В описании методики количественного определения йода (стр. 57) упущен фрагмент – в чем определяется йод.

5. При ТСХ анализе суммарных извлечений из листьев боярышника, полученных с использованием 95% и 80% спирта этилового автором установлено присутствие 7 веществ, из которых идентифицированы рутин, гиперозид и хлорогеновая кислота. Однако при ВЭЖХ анализе тех же суммарных извлечений было обнаружено 18 веществ и присутствие гиперозида и хлорогеновой кислоты не подтвердилось. Поясните данный факт.

6. В таблице 4.2.2.1. (стр.93) не ясно в каких расчетных единицах приводятся данные по содержанию дубильных веществ, кумаринов, каротиноидов, органических кислот.

7. Автором установлено, что оптимальное время экстракции для максимального извлечения БАВ – 30 минут (стр.107). Однако при описании методики количественного определения суммы флавоноидов в листьях боярышника фигурирует продолжительность экстракции 15 минут. Поясните данный факт.

8. В расчетной формуле на стр.109 отсутствуют данные по РСО рутин (кроме его оптической плотности).

9. Влияет ли возраст растения на состав и содержание действующих веществ?

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

Заключение.

Диссертационная работа Трофимовой Светланы Валерьевны представляет собой законченную научно-квалифицированную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, в которой представлено решение одной из актуальных задач современной фармации – расширение ассортимента лекарственных средств на основе отечественной растительной сырьевой базы.

Диссертационная работа Трофимовой Светланы Валерьевны на тему: «Фармакогностическое изучение листьев боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea* Pall. из флоры Башкортостана», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, достоверности полученных результатов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Трофимова Светлана Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02. - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

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



М.А. Ханина

20.08.2014г.



630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
Тел.: +7 (383) 222-32-04
e-mail: khanina06@mail.ru