

Отзыв

официального оппонента, доктора фармацевтических наук Потаниной Ольги Георгиевны на диссертацию *Степновой Ирины Владимировны* по теме: «**Фармакогностическое изучение горлюхи ястребинковой (*Picris hieracioides L.*)**», представленную в Диссертационный совет Д 208.040.09 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы исследования.

Поиск новых растительных объектов для производства лекарственных препаратов на современном этапе остается по-прежнему актуальной проблемой. В связи с этим постоянно ведутся исследования новых видов лекарственного растительного сырья, разработки новых лекарственных форм из субстанций растительного происхождения. Это объясняется тем, что БАВ, входящие в состав средств растительного происхождения, мало токсичны и могут использоваться в течение длительного времени.

В фармакогностической практике широко используются представители сем. Астровые (*Asteraceae*), которые известны как в народной, так и в официальной медицине как отхаркивающие, противовоспалительные, ранозаживляющие, диуретические средства. Они являются сырьевыми источниками для получения таких препаратов как Фламин, Алантон, Ротокан, Алором и других.

Горлюха ястребинковая - *Picris hieracioides L.* также принадлежит сем. Астровые (*Asteraceae*). Однако в России применяется только в традиционной медицине в качестве слабительного, потогонного средства, а также для лечения нервных болезней и ушибов. Химический состав ее мало изучен, она не является официальным лекарственным растительным сырьем. По данным литературы водно-спиртовой экстракт надземной части растения обладает антиоксидантной, противовоспалительной, антибактериальной и цитотоксической активностью.

В связи с чем, фармакогностическое изучение горлюхи ястребинковой (*Picris hieracioides* L.) является актуальной проблемой, решение которой позволит расширить ассортимент лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на его основе.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений диссертационной работы Степновой И.В., полученных в результате экспериментальных исследований, обусловлена выполнением настоящей работы на высоком научно-методическом уровне с применением современных инструментальных физико-химических методов анализа.

Результаты исследований отвечают поставленным задачам, все положения, выдвинутые на защиту, научно обоснованы. Выводы и основные положения, сформулированные в диссертации, вытекают из экспериментальных результатов и представлены вполне логично, они аргументированы и согласуются с целями и задачами. Достоверность выводов подтверждена достаточным объемом представленного материала и аргументированным анализом полученных результатов, статистически обработанных.

По теме диссертационной работы опубликовано 23 научных публикации, в том числе 7 статей - в журналах ВАК Минобрнауки РФ и 2 - в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Экспериментальные исследования по диссертационной работе выполнены в испытательном центре «ФАРМОБОРОНА», на кафедрах фармакогнозии и ботаники, микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет».

Основные положения диссертационной работы и результаты исследований представлены и доложены: г. Москва, 2017 г., XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»; г. Минск, 2017 г., II Международная конференция «Свободные радикалы в химии и жизни»; г. Санкт-Петербург, 2017 г., ежегодная межвузовская межрегиональная научная конференция «Ильинские чтения»; г. Санкт-Петербург, 2017 г., «Актуальные вопросы развития Российской фармации», III

Гаммермановские чтения; г. Москва, 2018 г., X Международный симпозиум «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты»; г. Москва, 2018 г., Международная научная конференция «Перспективы лекарственного растениеводства».

Достоверность и новизна исследований, полученных результатов.

Достоверность исследований подтверждена статистической обработкой полученных результатов, валидационной оценкой разработанных методик количественного определения, экспертной оценкой полученных данных, документирована фотографиями микропрепаратов, рисунками, формулами, логичной интерпретацией полученных данных. Экспериментальная часть работы выполнена на современном сертификационном оборудовании с многократным повторением экспериментов. Научные положения и выводы по диссертационной работе базируются на содержании диссертационной работы, они обоснованы и логичны.

Впервые с использованием физико-химических, химических, макро- и микроскопических и технологических методов проведено фармакогностическое изучение сырья горлюхи ястребинковой (*Picris hieracioides* L.), произрастающей в средней полосе европейской части России. Изучение комплекса биологически активных веществ горлюхи ястребинковой позволило получить научно-обоснованные данные по их составу и содержанию. Установлено, что комплекс биологически активных веществ горлюхи ястребинковой травы включает в себя: фенольные соединения, углеводы (свободные 4 сахара: глюкоза, фруктоза; полисахариды), азотсодержащие соединения (аминокислоты, азотистые основания), органические кислоты (янтарная, винная, лимонная, аскорбиновая, щавелевая, малоновая, левулиновая, яблочная, фумаровая, бензойная, 2-окси,2- метилянтарная, 3-окси,2-метилглутаровая, азелаиновая, фенилуксусная), тритерпеновые соединения (олеаноловая кислота), каротиноиды (в-каротин), сесквитерпеновые лактоны, жирные кислоты (17 жирных кислот), минеральные элементы (25 элементов). Определено их количественное содержание.

Впервые проведено выделение полисахаридных комплексов травы горлюхи ястребинковой: водорастворимого полисахаридного комплекса, пектинового комплекса, гемицеллюлоз А и Б; исследован их качественный и количественный моносахаридный состав.

Применение современных физико-химических методов анализа позволило впервые идентифицировать 17 фенольных соединений в траве горлюхе ястребинковой, из них 2 кумарина (скополетин, кумарин); 6 фенолокислот (галловая, салициловая, п-оксибензойная, сиреневая, ванилиновая, гентизиновая), 4 гидроксикоричные кислоты (кофейная, хлорогеновая, феруловая, п-кумаровая), 5 флавоноидных соединений (лютеолин, цинарозид (лютеолин-7-О-Р-Б-глюкозид), апигенин-7-О-Р-Б-глюкозид, апигенин-4'-О-Р-Д-глюкозид, кверцимеритрин (кверцетин-7-О-Р-Б-глюкозид)).

Полученные новые экспериментальные данные по установлению оптимальных условий экстракции гидроксикоричных кислот и полисахаридов составили основу для разработки и валидации методик спектрофотометрического определения гидроксикоричных кислот в пересчете на кофейную кислоту и гравиметрического определения полисахаридов.

Впервые проведено изучение зависимости содержания гидроксикоричных и полисахаридов от фазы развития растения, определена фаза заготовки сырья, позволяющая максимально накапливать действующие вещества.

Впервые установлены морфолого- и анатомо-диагностические признаки травы горлюхи ястребинковой, предложенные для определения подлинности сырья. Определены показатели подлинности и доброкачественности сырья.

Проведенный фармакологический скрининг выявил, что настой горлюхи ястребинковой травы относится к практически не токсичным и обладает противовоспалительной, антибактериальной, антиокислительной и антирадикальной активностью.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Полученный при выполнении диссертационной работы экспериментальный материал расширяет сведения о химическом составе травы горлюхи ястребинковой, ее морфологическом и анатомическом строении, методах анализа.

Научно обоснованы характеристики подлинности и показатели качества травы горлюхи ястребинковой, настоя и жидкого экстракта, полученных из нее. Предложены методики количественного определения полисахаридов и гидроксикоричных кислот в сырье, настое и жидком экстракте горлюхи.

Фармакологический скрининг может послужить основой для дальнейших фармакологических исследований с целью обоснования нового вида сырья - травы горлюхи ястребинковой.

Разработаны и апробированы методики количественного (спектрофотометрического) определения гидроксикоричных кислот в пересчете на кофейную кислоту и гравиметрического определения полисахаридов в испытательном центре «ФАРМОБОРОНА», в ОКК ООО фирмы «ЗДОРОВЬЕ». Результаты проведенного исследования используются в научно-исследовательской работе и учебном процессе на 7 кафедрах общей, биологической, фармацевтической химии и фармакогнозии, а также фармакологии, клинической фармакологии и фармации Орловского государственного университета имени И. С. Тургенева. Разработан проект нормативного документа (НД) «Горлюхи ястребинковой трава», методики которого апробированы в ООО фирмы «ЗДОРОВЬЕ».

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Диссертация изложена на 207 страницах компьютерного набора. Полученные экспериментальные данные проиллюстрированы 64 рисунками и 45 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы (1 глава), главы, посвященной объектам и методам исследования (глава 2) и 3 глав, посвященных результатам экспериментальных исследований и их обсуждению, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и

приложения. Список литературы включает 210 публикаций, из которых 47 принадлежат иностранным авторам.

Во введении сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень разработки темы, основные положения, выносимые на защиту.

В главе I (Обзоре литературы) изложены краткие сведения о ботанических особенностях, местах произрастания, химическом составе, об использовании в народной медицине горлюхи ястребинковой. Показана актуальность фармакогностического изучения горлюхи ястребинковой.

Во второй главе диссертации приводится характеристика объектов исследования, стандартных образцов, физико-химических методов анализа изучаемого лекарственного растительного сырья, настоя, жидкого экстракта (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ, СФМ), проведения фармакологического скрининга, методы пробоподготовки к анализу, технологические особенности исследования.

Глава III посвящена изучению биологически активных веществ травы горлюхи ястребинковой и их содержанию. Определены качественный состав и содержание основных групп БАВ (каротиноидов, фенольных соединений, дубильных веществ, флавоноидов, органических кислот, полисахаридов, аминокислот, жирных кислот, макро- и микроэлементов).

В главе IV представлены результаты разработки характеристик подлинности и доброкачественности травы горлюхи ястребинковой. Глава включает макро- и микро-диагностические признаки исследуемого вида лекарственного растительного сырья, числовые показатели, подбор условий и разработку методик спектрофотометрического определения суммы гидроксикоричных кислот в пересчете на кофейную кислоту и гравиметрического определения суммы полисахаридов. Представлены результаты валидационной оценки разработанных методик, а также данные по изучению накопления биологически активных веществ в траве горлюхи ястребинковой по фазам вегетации и исследованиям по стабильности и сроку годности.

В главе V рассмотрены результаты проведения фармакологического скрининга и стандартизации жидкого экстракта и водного извлечения из травы горлюхи ястребинковой.

Диссертационная работа Степновой О.А. выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов исследования. Общие выводы, изложенные в диссертации и автореферате, опубликованные работы полностью отражают итоги научной работы диссертанта и соответствуют поставленной цели и задачам.

Несмотря на общее благоприятное впечатление, при прочтении работы возникли некоторые вопросы и замечания:

1. В проект НД «Горлюхи ястребинковой трава» для определения подлинности основных групп биологически активных веществ включены качественные реакции. В соответствии с современными требованиями в данный раздел также необходимо включить ТСХ или УФ-спектр.

2. Указанный проект НД содержит показатель: «Остаточные количества пестицидов», который согласно ГФ IV изд. должен быть представлен для культивируемого лекарственного растительного сырья. Каковы запасы изучаемого лекарственного растительного сырья горлюхи ястребинковой? И планируется ли ее культивирование?

3. Какие, на Ваш взгляд, биологически активные вещества травы горлюхи ястребинковой обуславливают изученные виды фармакологической активности? Почему в работе выбрано получение экстракта с максимальным содержанием гидроксикоричных кислот, а не полисахаридов?

Сделанные замечания и вопросы, в целом, не носят принципиального характера, не снижают научно-практическую значимость и ценность проделанной работы и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования.

Заключение. Диссертационное исследование *Степновой Ирины Владимировны* на тему: «**Фармакогностическое изучение горлюхи ястребинковой (*Picris hieracioides* L.)**» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Автором проведен большой объем исследований по фармакогностическому изучению травы горлюхи ястребинковой (*Picris hieracioides* L.), что имеет важное значение для современной отечественной фармации и медицины.

По своей актуальности, научной новизне, объему экспериментальных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с учетом изменений, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Степнова Ирина Владимировна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

доктор фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, директор Центра научных исследований и разработок Центра коллективного пользования (научно-образовательного центра) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Потанина Ольга Георгиевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН)

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8/2

Телефон 8(495) 787-38-03, доб. 20-93

e-mail: mycroly@mail.ru

«22» 11 2019 г.

Подпись Потаниной Ольги Георгиевны заверяю Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), профессор

«22» 11 2019 г.



Владимир Михайлович Савчин