

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Чимитцыреновой Людмилы Ивановны «Фармакогностическое исследование *ARTEMISIA GMELINI* WEB. EX STECHM. и разработка лекарственных средств на ее основе», представленную к защите в диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы исследований

Диссертационная работа Чимитцыреновой Людмилы Ивановны посвящена поиску перспективных растений и созданию на их основе отечественных фитопрепаратов. С этой точки зрения интерес представляют растения рода *Artemisia* L., об использовании надземных и подземных частей которых в качестве средств широкого спектра действия имеются многочисленные упоминания в народной и традиционной медицине России, Китая, Монголии, Японии, Кореи, Индии.

На сегодняшний день из всего рода только один вид используется в медицине при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и является официальным – полынь горькая (*Artemisia absinthium* L.). Современный ареал полыни горькой ограничен преимущественно Европейской частью РФ, в то время как Республика Бурятия относится к одному из важнейших центров видообразования полыней - Ангарскому, где род *Artemisia* L. насчитывает 46 видов, имеющих обширный ареал и большую сырьевую фитомассу. Объектом исследования диссертанта явилась полынь Гмелина (*Artemisia gmelinii* Web. ex Stechm.) - перспективный вид, имеющий обширную сырьевую базу на территории Центральной Азии, но не использующийся в научной медицине. Сведения о химическом составе полыни Гмелина ограничены, и в основном касаются изучения компонентного состава эфирного масла и фенольных соединений этанольного и петролейно-эфирного экстрактов. Таким образом, фармакогностическое изучение полыни Гмелина и разработка лекарственных средств на ее основе является актуальным.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Основные экспериментальные результаты диссертационной работы являются оригинальными, некоторые из них получены впервые.

Диссертантом на основании макро- и микроскопического анализа надземной части полыни Гмелина (*A. gmelinii*) установлены диагностически значимые внешние (макроскопические) и анатомические (микроскопические) признаки сырья; определены урожайность на конкретных зарослях в Иволгинском, Селенгинском, Хоринском районах, окрестностях г. Улан-Удэ п. Орешково Республики Бурятия.

В объекте исследования, с помощью традиционных и современных методов - ВЭЖХ, ГХ-МС, ТСХ, УФ-спектроскопии, эмиссионного спектрального анализа идентифицировано и определено количественно содержание фенольных соединений (флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, дубильных веществ), эфирного масла, аминокислот, аскорбиновой кислоты, органических кислот; жирнокислотный и минеральный состав; разработаны методики количественного определения суммы

флавоноидов в пересчете на лютеолин и технология получения эфирного масла методом гидродистилляции из указанного сырья.

Диссертантом изучен компонентный состав эфирного масла полыни Гмелина флоры Бурятии, установлена динамика накопления основных компонентов эфирного масла по органам, фазам вегетации и в зависимости от места произрастания *A.gmelinii*. Общими компонентами эфирного масла для всех образцов являются камфен, α -пинен, β -пинен, 1,8 цинеол, камфора, γ -терпинен, борнеол, терпинеол-4, α -терпинен, α -терпинеол, терпинолен. Эфирное масло, выделенное из сырья, произрастающего на территории Монголии и Китая, отличается содержанием в значительном количестве артемизиа кетона, пиперитона, β -кубебена. В целом, более высокое содержание монотерпеновых соединений характерно для образцов из сырья Китая и Республики Бурятия, а содержание сесквитерпеновых соединений - для образцов из сырья Монголии; определены оптимальные сроки заготовки сырья – август (фаза цветения).

Установлены закономерности извлечения экстрактивных веществ и суммы флавоноидов из растительного сырья в зависимости от степени измельчения, типа экстрагента, соотношения сырье:экстрагент, позволяющих разработать способы получения *A. gmelinii* настойки и *A. gmelinii* сиропа.

Таким образом, в данной диссертационной работе достоверность научных положений и обоснованность выводов базируются на достаточных по своему объему теоретических и экспериментальных данных, непротиворечивости полученных результатов и обеспечены использованием современных методов исследования и статистической обработкой полученных данных.

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

Результаты диссертационной работы Чимитцыреновой Людмилы Ивановны имеют научно-практическое значение в виде вклада в решение важной для отечественной фармации задачи – расширение ассортимента растительных средств.

Проведенные автором морфологические, анатомические, химические, физико-химические исследования явились основой для разработки:

проекта фармакопейной статьи (ФС) «*A.gmelinii* трава» (утверждено Ученым советом ФГБОУ ВО БГУ от 28.06.2017 г.);

проекта Фармакопейной статьи предприятия (ФСП) «*A.gmelinii* настойка» и «*A.gmelinii* сироп»;

лабораторного регламента на способ получения «*A.gmelinii* настойка» и «*A.gmelinii* сироп» (утверждено Ученым советом ФГБОУ ВО БГУ от 28.06.2017 г.);

методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин в *A.gmelinii* траве;

методических рекомендаций по макро- и микроскопическому изучению *A.gmelinii* травы, которые внедрены в учебный процесс кафедры фармации Медицинского института Бурятского государственного университета (Акты внедрения от 14.06.2017 г.);

способа получения *A. gmelinii* настойки и *A.gmelinii* сиропа, которые внедрены в учебный процесс кафедры фармации Медицинского института Бурятского государственного университета (Акты внедрения от 14.06.2017 г.).

Таким образом, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты, имеют научно-практическое значение и могут быть использованы в научных исследованиях, на предприятиях фармацевтического профиля, представляют интерес для учебного процесса по курсам «Фармакогнозия», «Фармацевтическая химия», «Фармацевтическая технология», а также для научных исследований лекарственного растительного сырья.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа выдержана в классическом традиционном стиле, изложена на 195 страницах машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, включающего 217 источников, из них 53 иностранных. Работа иллюстрирована 44 рисунками, 61 таблицей, включает 3 приложения.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Глава 1 представляет собой аналитический обзор литературы, содержащей сведения о ботанической характеристике, особенностях местообитания и ареале, химическом составе БАВ, препаратам из представителей рода *Artemisia* L. Отдельные разделы главы 1 посвящены степени изученности химического состава и применения полыни Гмелина в медицине. В целом глава 1 достаточно полно отражена актуальность проблемы, обоснован выбор объекта исследования и поставленных задач.

В главе 2 приведены характеристика объекта, методов и методик исследования и статистической обработки результатов.

В главах 3-5 приведены результаты экспериментального исследования, проведенного автором, их обсуждение в виде выводов к каждой из глав.

В главе 3 приведены данные фармакогностического изучения надземной части полыни Гмелина, включающие внешние, микроскопические признаки, товароведческие показатели сырья, количественное содержание БАВ и элементного состава, определены запасы сырья, разработаны методики определения подлинности и качества сырья по БАВ. Глава иллюстрирована микрофотографиями.

В главе 4 приведены результаты изучения эфирного масла *A. gmelinii*, начиная с его получения методом гидродистилляции, и влияния на его выход различных факторов, до особенностей накопления и распределения компонентов эфирного масла по органам и фазам вегетации. В этой же главе дана оценка антибактериальной активности эфирного масла и настоя травы полыни Гмелина.

Глава 5 посвящена разработке способа получения настойки и сиропа на основе травы полыни Гмелина и их стандартизации.

На основе полученных результатов диссертационной работы разработаны 3 проекта фармакопейных статей на новые средства и сырье, 2 лабораторных регламента (настойка и сироп), которые представлены в Приложениях.

Основные положения диссертации отражены в 8 печатных работах, из них 5 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ.

Результаты диссертационных исследований были представлены и обсуждены на конференциях международного и регионального уровня.

Считаем необходимым отметить, что диссертационная работа Чимитцыреновой Л.И. отличается грамотным и убедительным обоснованием необходимости исследования и использования в практике нового вида лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе. При прочтении работы нами отмечена последовательность и логичность изложения материала, аргументированность выводов.

Положительно оценивая диссертационную работу Чимитцыреновой Людмилы Ивановны, считаем целесообразным высказать некоторые замечания и поставить нижеследующие вопросы:

1. В главе 2 «Объекты и методы исследований», в разделе 2.2 Методы исследований (стр.34-40) приведены методики качественного обнаружения, а на стр.43,44,47 количественного определения различных групп биологически активных веществ без ссылок на литературу. Это методики автора?

2. В диссертационной работе автор приводит фотографии микропрепаратов травы полыни Гмелина. При этом на плоскостных препаратах пестика (рис.10), листочка обертки (рис.9), обертки цветка (рис.14) автор идентифицирует схизогенные вместилища. На наш взгляд, по представленным фотографиям довольно сложно однозначно идентифицировать наличие вместилищ схизогенного типа. Гораздо убедительнее это выглядело бы на поперечных срезах. Тем более несколько странно, что вместилища не были обнаружены на поперечных срезах стеблей и/или листьев. Для некоторых видов полыней, например, *A.tournefortiana* наличие схизогенных вместилищ на поперечном срезе стебля является тем признаком, который отличает ее от некоторых других систематически близких видов полыней. А схизогенные вместилища в мезофилле листа *A.tomentella*, *A.pontica*, *A.laciniata*, *A.tournefortiana*, *A.Marschalliana*, *A.cina*, отличает их от *A.armeniaca* и *A.annua*.

3. Какая периодичность заготовок травы полыни Гмелина закладывалась при расчете возможного ежегодного объема заготовок (ВЕЗ)?

4. В главе 4 автором приведены данные по компонентному составу эфирного масла в траве полыни Гмелина в зависимости от степени ее измельчения. Согласно приведенным данным, наибольшее содержание соединений монотерпеновой природы наблюдается в образцах со степенью измельчения от 0,5 до 2,0 мм, а наименьшее в образцах со степенью измельчения 5 мм. Можно ли предполагать, что трава полыни Гмелина, имеющая разную степень измельчения, будет иметь неравноценную фармакологическую активность?

5. Почему при выборе групп БАВ для стандартизации сырья были выбраны «эфирное масло» и «флавоноиды», а для стандартизации настойки и сиропа – «флавоноиды»? Ведь, как известно, при выборе группы БАВ, как правило, выбирают те, которые обуславливают основное фармакологическое действие препаратов на основе данного сырья, либо наиболее лабильные БАВ, которые реагируют на нарушение сроков заготовки, сушки, упаковки сырья, либо те, которые максимально извлекаются тем или иным экстрагентом, используемым в процессе получения лекарственного препарата / формы.

Указанные замечания и поставленные вопросы не носят принципиального характера, и не снижают достоинства представленной диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Содержание автореферата согласуется с основными

положениями и общими выводами диссертации, включает все основные результаты данной работы, оформлен в соответствии с современными требованиями.

Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения. Диссертационная работа Чимитцыреновой Л.И. «Фармакогностическое исследование *ARTEMISIA GMELINI* WEB. EX STECHM. и разработка лекарственных средств на ее основе», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы современной фармации, фармакогнозии по расширению ассортимента отечественного лекарственного растительного сырья, созданию новых отечественных растительных средств, их химического изучения, стандартизации, разработке нормативной документации.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, по объему выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа «Фармакогностическое исследование *ARTEMISIA GMELINI* WEB. EX STECHM. и разработка лекарственных средств на ее основе», Чимитцыреновой Людмилы Ивановны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры фармакогнозии
с курсами ботаники и экологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
доктор фармацевтических наук,
доцент

Коломиец Наталья Эдуардовна

«21» июля 2017 г.

Данные об авторе отзыва:

Коломиец Наталья Эдуардовна, доктор фармацевтических наук (специальность 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент, профессор кафедры фармакогнозии с курсами ботаники и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел. (3822)51-50-28, E-mail: borkol47@mail.ru

