

## ОТЗЫВ

официального оппонента Лубсандоржиевой Пунцык-Нимы Базыровны, доктора фармацевтических наук, на диссертационную работу Посохиной Алины Алексеевны на тему: «Разработка и стандартизация сбора ангиопротекторного и экстракта сухого на его основе», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

**Актуальность темы исследования.** Поиск новых растительных средств с проведением комплексных фармакогностических исследований с последующей разработкой нормативной документации на исходное лекарственное растительное сырье, позволяющих осуществить их введение в официальную медицинскую практику, является одной из приоритетных задач отечественной фармацевтической науки. Известно, что венозные заболевания широко распространены в мире, и масштабные эпидемиологические исследования подтвердили, что частота заболевания варьирует от 5-6 % (африканские страны и Тихоокеанский регион) до 83,6 % в 20 странах мира, обследованных по программе Vein Consult в 2010-е гг. В России симптомы заболевания вен были обнаружены у 69,3 % взрослого населения, обследованного в Центральном округе в 2015 г. Высокая распространенность заболеваний вен в нашей стране подчеркивает актуальность разработки новых эффективных средств для лечения и профилактики этого заболевания.

Диссертационная работа Посохиной А.А. посвящена разработке и стандартизации растительных средств ангиопротекторного действия. Растительными многокомпонентными препаратами ангиопротекторного действия фармацевтический рынок страны заполнен лишь на 4,8%. Известен лекарственный препарат «Ангионорм» - сухой экстракт, состоящий из сырья растений *Aesculi hippocastani semina*, *Glycyrrhizae glabrae radices*, *Crataegi fructus*, *Rosae fructus*. Биологически активные вещества, входящие в состав растительных препаратов, оказывают мягкое системное действие на организм, обладают малой токсичностью и могут применяться длительным

курсом. Указанное направление является достаточно перспективным для отечественной фармации, поскольку многокомпонентные лекарственные средства (сборы), предназначенные для лечения венозных заболеваний, не зарегистрированы в Государственном реестре лекарственных средств. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Посохиной А.А. не вызывает сомнений.

**Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность.** Научная новизна результатов диссертации Посохиной А.А. состоит в том, что автор теоретически обосновал рациональный состав многокомпонентного сбора, обладающего ангиопротекторной активностью, представил новые данные о химическом составе сбора и его компонента - *Vupleuri multinervis herba*. Оригинальность разработки подтверждена патентом РФ 2729784.

В шестикомпонентном сборе идентифицированы 10 флавоноидов (доминирующие вещества – рутин и нарциссин), 4 фенолкарбоновые кислоты, 2 антоциана, 21 летучих веществ в эфирном масле (доминирующие вещества – салициловый альдегид и метилсалицилат), тритерпеновые сапонины (календулозиды А и В), эсцин, кумарины (умбеллиферон, эскулетин), 72 макро- и микроэлементов.

Анатомо-морфологическое исследование сбора позволило автору выявить диагностически значимые признаки, предложенные в качестве критерия стандартизации. При проведении стандартизации сбора предложены и валидированы методики количественного определения суммы флавоноидов, в пересчете на рутин и фенолкарбоновых кислот, в пересчете на 3-О-кофеилхинную кислоту.

При исследовании сырья *Vupleuri multinervis herba* методом МК-ВЭЖХ-УФ идентифицировано 15 фенольных соединений, среди которых впервые установлено содержание 2 флавоноидов (кверцетин-3-О-глюкуронид, астрагалин) и 5 фенолкарбоновых кислот (5-О-п-кумароилхинная кислота, 5-О-феруоилхинная кислота, 3-О-ферулоилхинная кислота, 3,5-ди-О-кофеилхинная кислота, 4,5-ди-О-кофеилхинная кислота).

Минеральный состав представлен 8 макро- и 64 микро- и ультрамикроэлементами. Установлены анатомо-диагностические признаки для надземной части сырья *Vupleurum multinerve* DC. Для стандартизации сырья предложен спектрофотометрический метод количественного определения флавоноидов, соответствующий критериям валидности. На основе полученных данных введены новые показатели качества сырья.

Автором подобраны оптимальные условия и разработан способ получения экстракта сухого из ангиопротекторного сбора, предложены методики стандартизации экстракта с учетом принципа сквозной стандартизации исходного сбора и активной субстанции.

Достоверность результатов исследований Посохиной А.А. подтверждена многократной повторностью экспериментов, статистической обработкой полученных результатов и их сопоставлением с литературными данными. Используемые методики адаптированы к объектам исследования, соответствуют критериям валидности.

**Практическая ценность результатов.** По результатам исследований предложен сбор ангиопротекторный, обладающий антиоксидантной, противовоспалительной и капилляроукрепляющей активностью, разработан способ получения на его основе экстракта сухого, усовершенствована нормативная документация на *Vupleuri multinervis herba*. Разработаны и предложены проекты фармакопейных статей: ФС «Сбор ангиопротекторный», ФС «Володушки многожилковой трава – *Vupleuri multinervis herba*», ФСП на экстракт сухой «Ангиофитон».

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе в Иркутском государственном медицинском университете на профильных кафедрах фармацевтического факультета и в работе предприятия ООО «Иван-чай».

**Оценка содержания диссертации.** Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав, выводов, списка литературы, включающего 171 источник, из них 51 – на иностранных

языках. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 38 рисунками, содержит 7 приложений.

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

В первой главе обсуждено современное состояние номенклатуры отечественных и импортных препаратов растительного происхождения, применяемых для профилактики и лечения венозных заболеваний в РФ с привлечением статистических данных. Автор проанализировала современные подходы по разработке лекарственных сборов, обобщила сведения о ботанико-ресурсной и фармакологической характеристике компонентов сбора ангиопротекторного.

Во второй главе описаны характеристики объектов и методов исследования, стандартных образцов и реактивов, использованных в работе, статистические методы анализа.

В третьей главе диссертант приводит теоретическое и экспериментальное обоснование компонентного состава сбора ангиопротекторного и подтверждает его рациональность.

Четвертая глава отражает исследования химического состава и данные по стандартизации сбора ангиопротекторного. Приведены результаты изучения качественного и количественного состава биологически активных веществ сбора: дубильных веществ, полисахаридов, сапонинов, антоцианов, аминокислот, кумаринов, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, аскорбиновой кислоты, каротиноидов, эфирного масла, макро- и микроэлементов. Методом МК-ВЭЖХ-УФ в сборе идентифицированы флавоноиды и фенолкарбоновые кислоты. Обоснованы условия стандартизации сбора по содержанию флавоноидов (не менее 3%) и фенолкарбоновых кислот (не менее 2,5%), проведена адаптация и валидация методик спектрофотометрического определения этих групп веществ.

В пятой главе приведены результаты по стандартизации сырья *Vupleuri multinervis herba*. Посохиной А.А. проведены микроскопические

исследования листьев, цветков, стеблей, установлены анатомо-диагностические признаки цельного, измельченного сырья и порошка, представлены микрофотографии. Методом УВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС исследован фенольный состав сырья и установлено 8 флавоноидов и 7 фенолкарбоновых кислот, преобладающими из них являются рутин, нарциссин и 5-*O*-кофеилхинная кислота. Для оценки количественного содержания предложен более усовершенствованный (в сравнении с методикой ВФС -42-580-76) спектрофотометрический метод определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин. Методика адаптирована и соответствуют критериям валидации.

В шестой главе изложена разработка способа получения экстракта сухого «Ангиофитон» на основе сбора ангиопротекторного, подобраны оптимальные условия экстракции. Автором установлено, что качественный состав фенольных соединений, минеральный состав идентичен сбору. Для стандартизации экстракта предложены адаптированные и валидированные методики количественного определения суммы флавоноидов и фенолкарбоновых кислот. Предложены критерии качества экстракта сухого.

Сформулированы общие выводы по диссертационной работе, приведен список литературы. В приложениях представлены проекты ФС на растительные объекты, акты внедрения по результатам исследования.

Основные положения диссертации Посохиной А.А. изложены в виде докладов на научных конференциях различного уровня, результаты исследований представлены в 11 научных работах, из них 2 статьи – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, новизна исследования подтверждена патентом на изобретение.

При положительной оценке диссертационной работы Посохиной А.А. возникли некоторые вопросы и замечания:

1. Стандартизация сбора ангиопротекторного проводится по содержанию флавоноидов и фенолкарбоновых кислот; в состав сбора входят

семена конского каштана, содержащие тритерпеновое соединение эсцин; почему не использовали этот показатель для стандартизации сбора?

2. Плоды *Aronia melanocarpa* содержат антоцианы, происходит ли их разрушение в процессе получения экстракта сухого?

3. Из данных, приведенных в таблице 3.2.1. следует, что АОО композиции С при повышении выхода экстрактивных веществ всего на 7 % увеличивается в 3,5 раза (ДК) и в 4,2 раза (МДА) по сравнению с композицией А. С чем связан такой всплеск активности и с какой группой веществ Вы это связываете, если учитывать, что сумма веществ, участвующих в реакции, почти не изменилась?

Замечание: В описаниях методик вместо названия реактивов приводятся формулы; в списке сокращений отсутствуют расшифровки некоторых аббревиатур, расшифрованных в тексте, их тоже надо включать в список.

Вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают общей положительной оценки результатов диссертационного исследования.

***Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.*** Автореферат диссертации оформлен в соответствии с современными требованиями и полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

### ***Заключение***

Диссертационная работа Посохиной Алины Алексеевны на тему «Разработка и стандартизация сбора ангиопротекторного и экстракта сухого на его 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 отражен научный подход к решению актуальных вопросов отечественной фармации, связанных с расширением ассортимента растительных препаратов и обоснованием их

внедрения в практическую медицину, а также разработкой методов стандартизации и нормативной документации.

По актуальности темы, объему выполненных экспериментальных исследований, научно-методическому уровню, научной новизне, практической и теоретической значимости диссертационная работа Посохиной Алины Алексеевны «Разработка и стандартизация сбора ангиопротекторного и экстракта сухого на его основе» соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент:**

старший научный сотрудник  
лаборатории медико-биологических исследований  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки «Институт общей  
и экспериментальной биологии»  
Сибирского отделения  
Российской академии наук

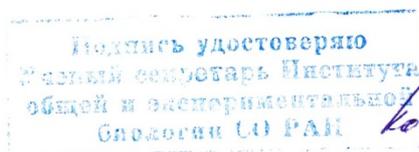
д. фарм. наук

Лубсандоржиева Пунцык-Нима Базыровна

Шифр специальности: 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

20.05. 2021 г.

670047, г. Улан-Удэ,  
ул. Сахьяновой, 6.  
Тел.: (3012)43-42-11  
e-mail: bpunsic@mail.ru  
http://www.igeb.ru/



7

7