

## ОТЗЫВ

официального оппонента Рандаловой Туяны Эрдэмовны, кандидата 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 диссертационной работы.*

Создание высокоэффективных лекарственных средств и обеспечение ими потребностей медицины является одной из важных задач фармацевтической науки и практического здравоохранения. Неблагоприятные экологические условия, малоподвижный образ жизни, стресс способствуют распространению венозных заболеваний. Для лечения данной группы заболеваний используется достаточно широкий спектр медикаментозных препаратов на основе природных соединений, а также полученных синтетическим путем. Ассортимент многокомпонентных растительных средств на фармацевтическом рынке России представлен в ограниченном количестве. Биологически активные вещества растительных средств воздействуют на разные стадии патологического процесса, обладают малой токсичностью и могут применяться длительное время.

К многокомпонентным средствам относятся сборы и в настоящее время для лечения и профилактики венозных заболеваний не входят в Государственный реестр лекарственных средств, поэтому разработка сбора ангиопротекторного действия и лекарственного средства на его основе является задачей актуальной.

### *Научная новизна исследований.*

Научная новизна представленной диссертационной работы А.А. Посохиной заключается в том, что в результате проведенных исследований предложены лекарственные средства - сбор и экстракт сухой ангиопротекторного действия.

Теоретически обоснован и экспериментально подтвержден рациональный состав шестикомпонентного сбора ангиопротекторного, обладающего антиоксидантным, противовоспалительным, капилляроукрепляющим действием (патент РФ № 2729784 от 12.08.2020). В составе сбора установлено содержание флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, тритерпеновых сапонинов, кумаринов, дубильных веществ. Идентифицировано 10 флавоноидов (рутин, изокверцитрин, нарциссин, изорамнетин-3-О-глюкозид, кверцетин, изорамнетин, кемпферол, гиперозид, гисперидин, спиреозид) и 4 фенолкарбоновые кислоты (3-О-кофеилхинная, 5-О-кофеилхинная, протокатеховая, кофейная), а также содержание антоцианов, тритерпеновых сапонинов (календулозиды А и В, эсцин). В составе эфирного масла идентифицирован 21 компонент, из них преобладают салициловый альдегид (58,3%) и метилсалицилат (16,17%). Сбор содержит жирные кислоты (пеларгоновую, лауриновую, миристиновую, пальмитиновую), 8 макро- и 64 микро- и ультрамикроэлементов.

Установлены анатомо-диагностические признаки сбора, для стандартизации сбора разработаны и валидированы методики количественного определения суммы флавоноидов и фенолкарбоновых кислот.

На один из компонентов сбора *Vupleuri multinervis herba* имеется Временная фармакопейная статья ВФС-42-580-76, которая не соответствует современным требованиям. Автором проведены исследования по пересмотру этого нормативного документа. В надземных органах *Vupleurum multinerve* идентифицировано 8 флавоноидов и 7 фенолкарбоновых кислот, среди которых впервые доказано содержание кверцетин-3-О-глюкуронида, астрагалина и пяти фенолкарбоновых кислот, производных хинной кислоты; в минеральном составе установлено содержание 72 элементов.

Установлены анатомо-диагностические признаки листьев, стеблей и цветков *Vupleurum multinerve*, определено присутствие млечников во всех органах растения. Предложена новая методика спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин.

На основе сбора ангиопротекторного разработана технология получения экстракта сухого «Ангиофитон», для него установлены показатели подлинности, разработаны методики количественного определения суммы флавоноидов и фенолкарбоновых кислот.

### ***Практическая значимость диссертационной работы.***

Результаты диссертационного исследования Посохиной А.А. вносят значительный вклад в решение важных задач для отечественной фармации по разработке новых эффективных растительных средств, совершенствованию методов стандартизации лекарственного растительного сырья.

Растительные средства - сбор ангиопротекторный и экстракт сухой «Ангиофитон» могут быть реализованы на предприятиях фармацевтического профиля. Разработаны и предложены нормативные документы ФС «Сбор ангиопротекторный», ФС «Володушки многожилковой трава – *Vupleuri multinervis herba*», ФСП на экстракт сухой «Ангиофитон».

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс в Иркутском государственном медицинском университете на дисциплинах фармакогнозия, фармацевтическая химия, основы фитотерапии и на курсах повышения квалификации провизоров, а также используются в работе контрольно-аналитической группы ООО «Иван-чай» (г. Ангарск).

### ***Структура и оформление диссертации.***

Диссертация изложена на 212 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 38 рисунками. Библиографический указатель включает 171 источник, из них 51 – на иностранных языках.

Во введении диссертантом обоснованы актуальность темы, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, обозначены новизна и практическая значимость проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведены результаты анализа ассортимента растительных средств, применяемых для профилактики и терапии венозных заболеваний,

описаны принципы разработки многокомпонентных растительных средств, дана характеристика компонентов сбора ангиопротекторного.

*Во второй главе* дается описание объектов исследования, методик фармакогностического и фитохимического анализа, использованных в работе.

*В третьей главе* диссертант приводит теоретическое обоснование компонентному составу сбора и результаты экспериментальных данных, подтверждающих рациональность состава сбора.

*В четвертой главе* излагаются результаты исследования химического состава сбора ангиопротекторного. Приводятся данные хроматографического анализа состава флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, кумаринов, тритерпеновых сапонинов, каротиноидов. Хромато-масс-спектрометрическим методом исследован компонентный состав эфирного масла и определен минеральный состав сбора. Автором проведены микроскопические исследования и установлены анатомо-диагностические признаки сбора. Для определения подлинности сбора рекомендованы качественные реакции и метод ТСХ. Адаптированы и валидированы методики количественного определения суммы флавоноидов и суммы фенолкарбоновых кислот, установлены товароведческие показатели сбора и рекомендован срок годности сбора – 2 года.

*В пятой главе* приводятся результаты исследования химического состава сырья *Vipuleurum multinerve*. Акцент сделан на изучение фенольных соединений – флавоноидов и фенолкарбоновых кислот, а также минерального состава. Разработана и валидирована методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин методом дифференциальной спектрофотометрии, что значительно сокращает время анализа в сравнении с методикой, включенной в ВФС-42-580-76.

*Шестая глава* посвящена разработке технологии получения экстракта сухого из сбора ангиопротекторного. Установлены оптимальные параметры экстракции сырья: спирт этиловый 40%; степень измельченности сырья 1-2 мм; соотношение сырья и экстрагента 1:16; время экстракции: 1-ая ступень - 90 минут, 2-ая ступень – 60 минут, 3-ая ступень – 30 минут. Состав флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, элементов соответствует сбору и отличается более высоким их содержанием. Для стандартизации экстракта сухого адаптированы методики количественного определения флавоноидов и фенолкарбоновых кислот, рекомендованные для сбора. На основании анализа пяти серий экстракта установлена норма содержания суммы флавоноидов не менее 6%, суммы фенолкарбоновых кислот не менее 6,5%, а также установлен срок годности экстракта – 2 года.

Сформулированы общие выводы по диссертационной работе, приведен список литературы.

В приложениях представлены проекты ФС на изученные растительные объекты, акты внедрения по результатам исследования, копия патента РФ.

***Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.***

Изложенный текст диссертации согласуется с содержанием автореферата, в полной мере отражает результаты, полученные автором. Результаты исследований получены с использованием современного оборудования,

статистически обработаны, достоверность которых не вызывает сомнений. Сформулированные выводы и заключение закономерно вытекают из результатов диссертационной работы и в достаточной степени аргументированы.

Результаты диссертационной работы Посохиной А.А. представлены на научных конференциях различного уровня, основные положения работы представлены в 11 научных работах, в том числе 2 статьи в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 патент РФ на изобретение.

При общей положительной оценке диссертационной работы Посохиной А.А. имеются следующие замечания и пожелания:

1. Отсутствует характеристика места сбора *Vupleurum multinerve*, собранного в Иркутской области с 2017 по 2020 гг.

2. Какова обеспеченность сырьевой базы компонентов сбора ангиопротекторного?

3. При описании методик анализа флавоноидов и фенолкарбоновых кислот методами УВЭЖХ-ДМД ИЭР-МС и МК ВЭЖХ-УФ и элементного состава методом ИСП-МС (с. 42, с. 44 диссертации) нет ссылки на авторов методик.

4. Почему в качестве стандартного образца при количественном определении суммы флавоноидов в ангиопротекторном сборе, володушке многожилковой траве был выбран рутин, если согласно табл. 4, с. 12 автореферата, табл. 4.1.2. с. 66 и табл. 5.2.2. с. 111 диссертации, нарциссина содержится больше (4,15 мг/г, 20,74 мг/г в сборе и траве соответственно), а рутина в сборе 3,35 мг/г и в траве 19,53 мг/г.? Известно, что 3-*O*-рутинозид изорамнетина (нарциссин) и 3-*O*-рутинозид кверцетина (рутин) близки по спектральным характеристикам, по коротковолновым и длинноволновым максимумам поглощения. Так оба соединения в комплексе с алюминия хлоридом имеют максимум поглощения 408-412 нм.

5. Чем обусловлена высокая погрешность измерения (свыше 20%) при определении элементного состава в сборе ангиопротекторном, володушке многожилковой траве и сухом экстракте, представленных в таблицах 4.1.3 (с. 67), 5.3.10 (с. 124), 6.2.2. (с. 135) для следующих элементов К, Те, Ве, Yt, Hf, Та, Ga, Pd и т.д.?

6. На с. 44 диссертации при описании метода ХМС для анализа эфирного масла написано, что идентификацию компонентов проводили путем сравнения линейных индексов удерживания и полных масс-спектров соединений с данными библиотеки, однако на с. 69 табл. 4.1.5. приводятся времена удерживания в минутах. Как идентифицировали соединения в составе эфирного масла?

7. В таблице 4.1.5 с. 70 также представлен жирнокислотный состав сбора. Проводилась или нет специальная пробоподготовка по получению липидной фракции для определения жирнокислотного состава?

8. В автореферате и диссертации встречаются стилистические и орфографические ошибки, так в автореферате на с. 13 написано «внешние признаки компонентов сбора», а их описание отсутствует.

Указанные замечания и пожелания не носят принципиального характера и не умаляют ценности диссертационной работы.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Посохиной Алины Алексеевны на тему «Разработка и стандартизация сбора ангиопротекторного и экстракта сухого на его основе» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей большое теоретическое и практическое значение в области фармацевтической химии и фармакогнозии по поиску новых растительных средств.

Актуальность темы, ее научная новизна, практическая значимость, объем выполненных исследований, научно-методический уровень диссертационной работы 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:

Доцент кафедры фармации медицинского института  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Бурятский государственный университет  
имени Доржи Банзарова»

Министерства науки и высшего образования РФ

кандидат фармацевтических наук *Ранг* – Туяна Эрдэмовна Рандалова

Шифр специальности:14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

« 27 » *мая* 2021 г.

**Общий отдел**  
Правильность подписи *Т.Э. Рандаловой*  
*к. с. н., доцента* заверяю  
*виз доцентом Виз Рандалова В.В.*  
" 27 " *мая* 2021 г.

