

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Урбагаровой Баярмы Мунхоевны «Фармакогностическое исследование сапожниковии растопыренной (*Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischkin) корней и разработка на их основе экстракта сухого», представленную к защите в Диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследований. Поиск новых источников получения эффективных лекарственных средств по-прежнему является одним из важных направлений фармацевтической науки и практики. Одним из перспективных для внедрения в медицинскую практику объектов является сапожниковия растопыренная *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischkin – вид семейства *Ariaceae*, активно используемый в практике традиционных медицинских систем Китая, Кореи, Японии. Успешный опыт использования сапожниковии растопыренной в народной медицине, широкое распространение на территории Забайкалья, возможность плантационного культивирования, в сочетании с малоизученностью химического состава и фармакологических свойств, обосновывает актуальность всестороннего изучения *Saposhnikovia divaricata* с целью внедрения в отечественную научную медицину.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Основные результаты диссертационной работы являются оригинальными и позволили диссертанту достичь поставленной цели.

Автором впервые проведен фармакогностический анализ *S. divaricatae radices* флоры Бурятии, Забайкальского края и Монголии. В результате детального изучения химического состава обнаружены эфирное масло,

флавоноиды, дубильные вещества, жирные кислоты, полиацетиленовые соединения, витамин Е, полисахариды, кумарины и хромоны. Ряд веществ выделен соискателем в индивидуальном виде – хромоны: цимифугин, гамаудол, 5-О-метилвисамминол и их гликозиды (*перв*-О-глюкозилцимифугин, *втор*-О-глюкозилгамаудол, 4'-О-β-D-глюкозил-5-О-метилвисамминол); кумарины: скополетин, бергаптен, изоимператорин, мармезин, декурсинол, оксипеucedанин гидрат и (-)-прерупторин В. Для выделенных веществ впервые получены данные по цитотоксичности на моделях опухолевых клеток человека: MEL-8, U-937, DU-145, MDA-MB-231, BT-474. Автором установлен компонентный состав эфирного масла (панаксинол, β-бисаболен), высших жирных кислот (доминирующие – линолевая, олеиновая, пальмитиновая), определено суммарное содержание флавоноидов, дубильных веществ, изучен элементный состав *S. divaricatae radices*. Методом ВЭЖХ-УФ доказано содержание основных действующих веществ – *перв*-О-глюкозилцимифугина, цимифугина и 4'-О-β-D-глюкозил-5-О-метилвисамминола. Кроме того, автором разработан способ получения экстракта сухого из *S. divaricatae radices*, для которого установлена выраженная активность на модели ишемии головного мозга у крыс.

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

На основании проведенных исследований диссертантом разработаны и внедрены в учебный процесс на кафедре фармации медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» методические рекомендации по макро- и микроскопическому изучению *S. divaricatae radices*, методика количественного определения хромонов и способ получения *S. divaricatae radices extractum siccum*. Полученные результаты использованы при оформлении проектов фармакопейной статьи на *S. divaricatae radices*.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа выдержана в классическом традиционном стиле, изложена на 162 страницах, состоит из

введения, пяти глав, общих выводов и приложений. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 33 таблицами. Список литературы включает 136 источников, из них 95 – на иностранных языках.

Во введении диссертантом обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, также представлены научная новизна, практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, приведен личный вклад автора и сведения об апробации результатов диссертационной работы.

В первой главе автором представлен анализ современного состояние исследований по изучаемому виду в отечественной и зарубежной научной литературе, включающий его описание, ареал, вопросы интродукции, химический состав, фармакологические свойства и медицинское применение. Приведенные данные послужили обоснованием необходимости проведения фармакогностического изучения растительного сырья с целью внедрения в практику научной медицины.

Во второй главе описаны объекты и методы фармакогностического, химического исследования, используемые стандартные образцы и реактивы, методы статистического анализа. В работе соискателя представлен комплекс современных физико-химических методов исследования: хроматографические (газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием, высокоэффективная жидкостная хроматография, колоночная хроматография, флеш-хроматография) и спектральные методы анализа (атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, атомно-абсорбционная спектрометрия, ЯМР-спектрометрия, масс-спектрометрия высокого разрешения, дифрактометрия).

В третьей – пятой главах приведены результаты экспериментального исследования, проведенного автором, их обсуждение в виде выводов в конце каждой из глав.

В частности, в *третьей главе* автором представлены результаты исследования химического состава *S. divaricatae radices*. Обнаружены

эфирные масла, жирные кислоты, тритерпеновые сапонины, флавоноиды, дубильные вещества. Изучен качественный состав и количественное содержание липидной фракции. Определено содержание водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ, гемицеллюлозы А и Б, эфирного масла, флавоноидов, дубильных веществ. Определено количественное содержание хромонов, таких как *перв-О-глюкозилцимифугин* (0.13–5.22 мг/г), *цимифугин* (0.01–1.82 мг/г) и *4'-О-β-D-глюкозил-5-О-метилвисамминол* (0.98–3.25 мг/г). В индивидуальном виде автором выделены хромоны - *цимифугин*, *гамаудол*, *5-О-метилвисамминол* и их гликозиды (*перв-О-глюкозилцимифугин*, *втор-О-глюкозилгамаудол*, *4'-О-β-D-глюкозил-5-О-метилвисамминол*), кумарины - *скополетин*, *бергаптен*, *изоимператорин*, *мармезин*, *декурсинол*, *оксипеucedанин гидрат* и *(-)-прерупторин В*. Компонентный состав эфирного масла корней представлен β -бисаболоном и (*Z*)-фалькаринолом, в то время как в эфирном масле из травы идентифицировано до 73 соединений терпеновой и полиацетиленовой природы.

В четвертой главе диссертантом представлены фармакогностическая характеристика сырья и разработка методов контроля ее качества. Определены характерные признаки для цельного, измельченного и порошкованного сырья *S. divaricatae radices*. Соискателем обоснованы оптимальные условия экстракции хромонов, разработана и валидирована аналитическая методика определения количественного содержания хромонов и определены требования к показателям доброкачественности сырья.

Пятая глава посвящена разработке технологии экстракта сухого из *S. divaricatae radices* и его стандартизации. Диссертантом определены требования к качеству сухого экстракта, в том числе нормы содержания *перв-О-глюкозилцимифугина* (не менее 10 мг/г), *цимифугина* (не менее 0.5 мг/г), *4'-О-β-D-глюкозил-5-О-метилвисамминола* (не менее 6 мг/г).

На основе полученных результатов работы разработаны проекты фармакопейных статей (ФС) на *Saposhnikovia divaricatae radices* и

Saposhnikoviae divaricatae radices extractum siccum, которые представлены в приложениях.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследований, убеждают в их достоверности и обоснованности. Автор в полной мере обосновывает основные положения и выводы, сформулированные в диссертации, которые являются логическим завершением работы. Содержание автореферата соответствует диссертации. Основные положения диссертации отражены в 12 научных работах, в том числе 2 статьи – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

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

Научные положения диссертационной работы соответствуют пунктам 2,3,6 паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

В целом, диссертационная работа Урбагаровой Баярмы Мунхоевны выполнена на высоком научно-методическом уровне, материал изложен последовательно и логично, полученные экспериментальные данные обработаны статистически и достоверны, выводы аргументированы. Однако в процессе ознакомления с работой возникли требующие разъяснения вопросы:

1. Во введении (на стр.4) автор пишет о возможностях плантационного культивирования сапожниковии растопыренной, в Гл.1 (на стр.14, 15) также упоминает о том, что работы по культивированию данного вида проводят ученые из Германии, Китая, Бурятии. Однако из представленной информации, так и неясным остается вопрос о возможностях культивирования сырья для обеспечения промышленного производства, раз уж автор предлагает введение корней сапожниковии растопыренной и экстракта на их основе в медицинскую практику. Как размножается это

растение в культуре семенным или вегетативным способом, требовательно ли оно к агротехническим мероприятиям, и какова сырьевая продуктивность этого вида при его культивировании?

2. В таблице 2.1. гл.2 не корректно приведены даты сбора сырья, такое впечатление, что сырье собирали в течение всего года. Для сырья, приобретенного в аптеке, необходимо было указать производителя и серию. Как следствие неясности сроков сбора сырья, далее по тексту работы возникает вопрос о корректности некоторых выводов, сделанных автором, например, о наибольшем накоплении пектиновых веществ в образце, собранном в с. Тарбаготай (гл.3, стр. 63), а также других групп БАВ. Корректно проводить сравнение качественных и количественных параметров сырья, заготовленного в одни сроки одного года/несколько лет, а не в разные годы с неопределённой датой сбора.

3. При оценке компонентного состава эфирного масла, автор установил, что в образце китайского происхождения (по тексту работу обозначено как аптечное) содержится примесь дудника китайского. С какой целью проведено дальнейшее исследование данного образца (в частности, определение флавоноидов табл. 3.2.5.1, дубильных веществ табл. 3.2.6.1, хромонов табл. 3.2.7.2, макро- и микроэлементов).

4. На стр.28 в разделе «Описание техники культивирования сапожниковии растопыренной и характер природно-климатических условий района интродукции» сама техника не описана, приведены лишь этапы выращивания вида по годам и характеристика района интродукции.

5. С чем связано определение групп биологически активных веществ на разном количестве образцов и частей (органов) растений: эфирного масла в 11-ти образцах корней и 6-ти образцах травы; дубильных веществ в 5-ти и 9-ти образцах корней и травы соответственно; полисахаридов в 6-ти образцах корней; флавоноидов в 5-ти образцах корней и 4-х образцах травы; хромонов в 14-ти образцах корней?

6. Почему автор остановился на двухкратной экстракции при получении экстракта, из текста и приведенных данных в таблицах главы 5 неясно. Проводилось ли определение истощения сырья по содержанию основной действующей группы (хромонов) (%), прироста экстрагируемости (%), математическое планирование эксперимента с целью выявления факторов, оказывающих влияние на процесс экстракции?

7. В главе 2 приведены излишне подробные описания известных фармакопейных методик (например, определение влажности, золы), а также общеизвестных гистохимических, качественных реакций на разные группы БАВ. На наш взгляд, достаточно было привести ссылку на соответствующие нормативные документы и литературу.

8. В «Инструкции по сбору и сушке сапожниковии растопыренной корней» обозначен срок годности сырья 2,5 года. Чем автор это обосновывает?

Следует отметить, что указанные вопросы имеют уточняющий и рекомендательный характер, и не снижают научной и практической ценности диссертационной работы.

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 Урбагаровой Баярмы Мунхоевны на тему «Фармакогностическое исследование сапожниковии растопыренной (*Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischkin) корней и разработка на их основе экстракта сухого», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой и имеет важное значение для фармацевтической науки и практики - расширение

источников отечественной сырьевой базы для создания новых лекарственных средств.

По актуальности темы, объему, научно-методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа «Фармакогностическое исследование сапожниковии растопыренной (*Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischkin) корней и разработка на их основе экстракта сухого» Урбагаровой Баярмы Мунхоевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), 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

«15» ноября 2019 г.

Коломиец Наталья Эдуардовна



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. +7 (3822) 515028, +79609732038, E-mail: borkol47@mail.ru