

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой химии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет», доктора фармацевтических наук, профессора Ханиной Минисы Абдуллаевны по диссертации Аффуфа Абдулкарима Башара на тему: «Фармакогностическое исследование якорцев стелющихся *Tribulus terrestris* L. произрастающих в России, сопредельных государствах и Сирийской Арабской Республике», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность выполненного исследования

Совершенствование структуры и содержания нормативных документов, регламентирующих качество лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов из него является актуальной проблемой фармации. Значимость этой важной проблемы подчеркивает постоянно растущий спрос на лекарственные препараты растительного происхождения во многих странах, в том числе в России, сопредельных государствах и Сирийской Арабской Республике.

Трава якорцев стелющихся обладает гиполипидемическим, общетонизирующим, обезболивающим, противовоспалительным и мочегонным действием, используется для стимуляции функции половых желез, лечения андрологических заболеваний, способствует естественному производству тестостерона, а также стимулирует секрецию желудочного сока и усиливает перистальтику кишечника.

Для эффективности использования лекарственных средств важно установить видовую принадлежность исходного сырья, провести качественную и количественную оценку содержания в нем наиболее перспективных групп биологически активных веществ, обуславливающих фармакологическое действие.

Нормативный документ на сырье якорцев стелющихся - ВФС 42-827-79 не соответствует современным требованиям. Не приводятся описания анатомических признаков других органов растения, составляющих морфологическую группу «трава», нет микрофотографий, что затрудняет диагностику сырья. Оценка качества сырья предусмотрена только по фуростаноловым гликозидам. Известно, что якорцев стелющихся трава содержит комплекс биологически активных веществ: стероидные сапонины (диосцин, протодиосцин, трибестин, прототрибестин, метилпрототрибестин, метилпротодиосцин, псевдопротодиосцин, трибулозин), флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, алкалоиды, каротиноиды, высшие жирные кислоты и др., поэтому, исходя из предполагаемых путей использования сырья, необходимо дополнить оценку качества сырья по установлению показателей - содержание экстрактивных веществ и суммы флавоноидов. В связи с этим, нормативный документ - ВФС 42-827-79 «Якорцев

стелющихся трава» подлежит доработке, что обуславливает актуальность комплексного фармакогностического исследования якорцев стелющихся травы.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В диссертации Аффуба Абдулкарима Башара впервые представлены результаты фармакогностического исследования и стандартизации якорцев стелющихся травы, заготовленной в Российской Федерации, республике Молдове, Сирийской Арабской республике, с учетом современных требований

Впервые проведены микроскопические исследования травы якорцев стелющихся по органам (лист, стебель, цветок и корень), выполнены микрофотографии. Определены основные биометрические показатели анатомических и морфологических признаков. С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии подтверждено наличие стероидных сапонинов (диосцин и протодиосцин). Предложен метод тонкослойной хроматографии для качественного определения флавоноидов. Исследован микроэлементный состав якорцев стелющихся травы. Впервые установлены нормы содержания действующих веществ (суммы флавоноидов) и разработана методика их количественного определения в сырье якорцев стелющихся. Проведена валидация методики количественного определения суммы флавоноидов. Подобран экстрагент, максимально извлекающий экстрактивные вещества и определено количество экстрактивных веществ в сырье. Установлены показатели качества сырья якорцев стелющихся. По результатам диссертационного исследования разработан проект фармакопейной статьи «Якорцев стелющихся трава – *Tribuli terrestris herba*» и отправлен на рассмотрение в федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения».

Составлены и переведены на английский язык методики идентификации и оценки качества сырья якорцев стелющихся для использования в практике Министерства Здравоохранения Сирийской Арабской Республики.

Достоверность результатов исследования обеспечена большим объемом экспериментальных исследований, полученных на современном оборудовании с использованием актуальных физико-химических, химических, фармакогностических, фармакологических методов исследования. Все экспериментальные данные, приведенные в диссертации, подвергнуты адекватной статистической обработке.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты, приведенные в диссертации, основаны на большом объеме экспериментальных данных и современных методах исследования. Все полученные данные подвергнуты статистической обработке. Разработанные автором методики анализа

флавоноидов, включенные в проекты ФС «Якорцев стелющихся трава – *Tribulus terrestris herba*», подвергнуты валидации по необходимым параметрам.

Теоретические положения диссертации согласуются с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации.

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

Практическая значимость диссертации Аффуфа Абдулкарима Башара определяется разработкой проекта ФС «Якорцев стелющихся трава – *Tribulus terrestris herba*».

Составлены и переведены на английский язык методики идентификации и оценки качества сырья якорцев стелющихся для использования в практике Министерства Здравоохранения Сирийской Арабской Республики.

Материалы диссертации используются в учебном процессе, при проведении практических занятий со студентами и ординаторами, а также в научно – исследовательской работе кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации используются в учебном процессе в лаборатории института биохимической технологии и нанотехнологии Российского университета дружбы народов.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Аффуфа А.Б. построена по традиционному принципу, изложена на 247 страницах машинописного текста, содержит 58 таблиц и 43 рисунка; состоит из введения, шести глав, заключения и выводов, списка использованных литературных источников, включающего 144 наименований, в том числе 48 на иностранном языке, 2 приложений.

Глава 1 посвящена обзору литературы отечественных и зарубежных авторов. В обзоре литературы обобщены сведения о морфологических и анатомических признаках, ареалу и местам обитания, химическому составу, медицинскому применению и препаратам якорцев стелющихся травы.

В экспериментальной части дана характеристика объектов и методов исследования (глава 2).

В главе 3 представлены результаты исследования морфолого – анатомических признаков якорцев стелющихся травы по органам (лист, стебель, цветок, корень), определены основные биометрические параметры анатомических признаков, выполнены микрофотографии.

В главе 4 представлены материалы по фитохимическому исследованию основных групп БАВ, обуславливающих фармакологический эффект сырья якорцев стелющихся; в главе 5 – результаты по разработке и валидации методики количественного определения суммы флавоноидов; в главе 6 – результаты стандартизации сырья якорцев стелющихся.

Диссертационная работа завершается общими выводами и списком литературы.

Приложение включает: проект фармакопейной статьи, методики идентификации сырья на английском языке, акты внедрения, подтверждающие практическую значимость результатов исследования.

Валидация методики количественного определения суммы флавоноидов проведена автором и прошла межлабораторную экспертизу в региональном испытательном центре «Фарматест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (заведующая лабораторией доктор фармацевтических наук, профессор Малкова Т.Л.).

Основные результаты исследования легли в основу 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России, 1 – в библиографической и реферативной базе данных «SCOPUS».

Необходимо отметить, что диссертация изложена логично, написана в традиционном научном стиле, иллюстрирована схемами, таблицами и рисунками. Микроскопические фотографии выполнены профессионально, диагностические признаки представлены очень четко и наглядно.

Несмотря на общую высокую оценку диссертации Афффуфа А.Б., возник ряд вопросов и замечаний:

Замечания:

1. Латинские названия видов пишутся курсивом (стр. 6, 8, 11).
2. При описании видов, входящих в род *Tribulus* L., ряд видов приведен с переводом на русский язык (якорцы двуостроконечные, якорцы стелющиеся), названия других видов приводятся без перевода (стр. 11, 16).
3. В разделе «Апробация работы» не приводятся научные мероприятия (конференции, съезды, симпозиумы), на которых обсуждались результаты исследований; такое же замечание и в отношении автореферата диссертационной работы.

Вопросы:

1. При установлении оптимальных параметров экстракции флавоноидов из лекарственного растительного сырья (табл. 44, стр. 114) было выявлено, что при однократной экстракции в течение 30 минут содержание флавоноидов в полученном извлечении составляет 0,57%, а при двухкратной и трехкратной экстракции при той же продолжительности экстрагирования, содержание флавоноидов в извлечениях снижается и составляет соответственно - 0,51% и 0,46%. Поясните данный факт.
2. При изучении условий реакции комплексообразования (стр. 114) автор указывает, цит.: «для максимального образования определяемого комплекса флавоноидов необходим достаточный избыток реактива, что обеспечивает устойчивость комплекса». Однако в таблице 45 (стр. 115) приводятся экспериментальные данные, противоречащие

вышесказанному. Автором было установлено, что оптимальным соотношением извлечения и реактива является 2:5 (содержание суммы флавоноидов равно 1,58%), дальнейшее увеличение соотношения извлечения и реактива до 2:6 и 2:7 приводит к снижению содержания флавоноидов до 1,27% и 1,20% соответственно, что не логично, содержание флавоноидов должно стабилизироваться, а не уменьшаться. Поясните данный факт.

3. При разработке оптимальных условий экстрагирования важным параметром является соотношение «сырье-экстрагент». Проводились ли исследования по определению данного параметра? В работе приводится соотношение «сырье-экстрагент» - 3:100 (стр. 109 – стр. 117).

4. При определении показателя «экстрактивные вещества» автором было выявлено, что максимальное количество экстрактивных веществ из сырья извлекается 50% спиртом этиловым. При этом исследования показали, что основные действующие вещества из сырья якорцев стелющихся извлекаются 80% спиртом этиловым - флавоноиды (стр. 112) и сапонины - спиртом метиловым. Возникает вопрос – планируется ли в дальнейшем получение галеновых препаратов из травы якорцев стелющихся? Какой экстрагент в таком случае лучше использовать?

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий и дискуссионный характер и не снижают ценности диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата диссертации Аффуфа А.Б. полностью соответствует основным положениям и выводам работы. Научные положения диссертации соответствуют формуле 14.04.02 – «фармацевтическая химия, фармакогнозия» (фармацевтические науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2,3,5 паспорта специальности. Пункт 2 – «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств»; пункт 3 – «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производство и потребление»; пункт 5 – «Изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе».

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Аффуба Абдулкарима Башара на тему: «Фармакогностическое исследование якорцев стелющихся *Tribulus terrestris* L. произрастающих в России, сопредельных государствах и Сирийской Арабской Республике», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии, фармакогнозии по стандартизации лекарственного растительного сырья, с учетом современных инновационных подходов.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Аффуба Абдулкарима Башара соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней"), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой химии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области

«Государственный гуманитарно-технологический университет»

Министерства образования Московской области

142611, Московская область, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22

e-mail: rektorat@ggtu.ru; 8(496)425-78-75

доктор фармацевтических наук,

15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия

профессор

Ханина Миниса Абдуллаевна

«04» декабря 2020г.

Проректор по научной работе Государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области

«Государственный гуманитарно-технологический университет»

Министерства образования Московской области

кандидат филологических наук, доцент



Яковлева Элина Николаевна