

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
**«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация,
450008

тел. (347) 272-41-73, факс 272-37-51

http:// www.bashgmu.ru. E-mail: rectorat@bashgmu.ru

ОКПО 01963597 ОГРН 1020202561137
ИНН 0274023088 КПП 02740100

08.05.2019

№

249

На №

от

» _____ 2019 г.



УТВЕРЖДАЮ
Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
член-корр. РАН, доктор
медицинских наук, профессор
Павлов Валентин Николаевич

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Жилкиной Веры Юрьевны на тему «Фармакогностическое изучение витаминных сборов из лекарственного растительного сырья», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Актуальность темы

В настоящее время мировой фармацевтический рынок характеризуется стабильным ростом потребления лекарственных препаратов растительного происхождения (ЛПРП). Данная тенденция тесно связана с набирающей силу теорией биорегуляционной медицины, одним из основных положений которой является использование лекарственных препаратов многоцелевой направленности. Требованиям этой теории полностью отвечают ЛПРП, представляющие собой сумму биологически активных веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье (ЛРС). Ассортимент ЛПРП постоянно расширяется как за счет появления новых лекарственных форм из известного ЛРС, так и за счет появления новых видов ЛРС. В Государственный Реестр лекарственных средств РФ входит более 1000 ЛПРП, для производства которых используется около 260 видов ЛРС. Все эти процессы требуют совершенствования методов стандартизации и исходного ЛРС, и ЛПРП, что должно находить отражение в общих фармакопейных статьях (ОФС) и фармакопейных статьях (ФС) на отдельные виды ЛРС. Большое количество

действующей нормативной документации (НД), содержащиеся в ней показатели качества и нормируемые требования требуют унификации, а также гармонизации с международными требованиями. Так, к примеру, НД на витаминные сборы №1 и №2 устарела и требует переработки.

Жилкиной Верой Юрьевной сформулирована цель исследования (совершенствование структуры и содержания фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛПРП) и для реализации поставленной цели решен ряд задач (проведены: сравнительный анализ отечественных и зарубежных фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛПРП, гармонизация требований стандартов качества на ЛРС и ЛПРП, унифицирование структуры ФС в соответствии с мировой фармацевтической практикой; определены показатели качества для оценки витаминных сборов №1 и №2.

Решение задач осуществлялось путем обобщения данных литературы и проведения экспериментальных исследований. В основу своих исследований автор положил комплексный подход к изучению вопросов стандартизации ЛРС и ЛПРП, опираясь на исследования И.А. Самылиной, Т.А. Сокольской, В.А. Куркина, N. Choudhary, K.M. Selvan, V. Gopal и др., проведенные ранее.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Основные положения диссертации Жилкиной Веры Юрьевны, выносимые на защиту и выводы по диссертации, соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Область исследования и полученные результаты соответствуют пунктам 2, 3, 4 и 6 паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые проведено комплексное фармакогностическое исследование витаминных сборов №1 и №2, их отдельных компонентов. Показана применимость принципов «сквозной стандартизации» в цепочке «ЛРС – сбор – настой – настойка». Проведенный диссертантом ретроспективный анализ НД на ЛРС позволил гармонизировать отечественные фармакопейные стандарты качества на ЛРС с требованиями мировых фармакопейных стандартов, унифицировать структуру ФС на ЛРС. Используя комплекс экспериментальных исследований современных аналитических методов, Вера Юрьевна Жилкина получила новые данные, позволившие внести изменения и дополнения в существующую НД на витаминные сборы.

Разработаны и валидированы методики количественного анализа витаминных сборов по содержанию суммы органических кислот. Установлены условия реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом, выявлено значение рН реакции, способствующее повышению селективности

определения флавоноидов в витаминных сборах и компонентах. Предложена методика спектральной идентификации для доказательства подлинности плодов шиповника и витаминного сбора №1 по присутствию трех максимумов поглощения.

Полученные автором новые данные позволили теоретически обосновать и экспериментально подтвердить возможность использования при изучении анатомо-диагностических признаков микроскопа в поляризованном свете.

Предложена новая лекарственная форма для изучаемых объектов – настойка. Доказана антимикробная и антимикотическая активность настоек из витаминных сборов №1 и №2.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов исследований Жилкиной Веры Юрьевны подтверждена многократной повторностью экспериментов, анализом полученных данных и статистической обработкой полученных результатов. Исследование проводилось на сертифицированном оборудовании, имеющем действующие свидетельства о поверке. Доказана валидность предложенных методик количественного анализа.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и международных научных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ (из них 3 статьи в изданиях, Перечня ВАК), 2 статьи в журналах, рецензируемых базами данных Scopus и WoS, получено 3 патента РФ на изобретения.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, выводов и заключений

Диссертационная работа изложена на 215 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы из 216 наименований, из которых 40 на иностранных языках и приложений, иллюстрирована 78 таблицами и 76 рисунками.

Автором во *введении* работы раскрыта актуальность темы, определены цель и задачи исследования, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В *первой главе* (обзор литературы) рассмотрены химический состав, фармакологические свойства и применение витаминных сборов №1 и №2 и их компонентов, также представлены современные способы приготовления и

методы контроля качества водных и спиртовых извлечений их ЛРС; современные методы качественного и количественного анализа свободных органических кислот, аскорбиновой кислоты, фенольных соединений и каротиноидов.

Во *второй главе* автор приводит сведения об объектах и методах их исследования. Приведены характеристика изучаемых объектов – ЛРС и растительных препаратов, дано краткое описание методов анализа, приборов и реактивов, применяемых в работе и статистической обработки результатов анализа.

Перечислены образцы ЛРС, которых были использованы в экспериментальной части работы, представлены использованные методы анализа и характеристика оборудования.

Информация, представленная в *третьей главе* диссертационной работы, содержит результаты морфолого-анатомического изучения плодов смородины черной, шиповника, рябины обыкновенной и витаминных сборов №1 и №2. Внешние признаки изучаемых объектов исследовались невооруженным глазом и с помощью 3D-лазерного сканирующего микроскопа. Углубленное изучение анатомо-диагностических признаков устанавливали с помощью микроскопа в проходящем и поляризованном свете. В процессе исследования были уточнены анатомо-диагностические признаки цельного сырья, измельченного сырья и порошка.

В *четвертой главе* представлена информация по установлению числовых показателей витаминных сборов и плодов смородины черной, шиповника, рябины обыкновенной (влажность, зола общая, зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте), а также показателей безопасности (микробиологическая чистота и содержание радионуклидов). Представлены результаты идентификации свободных органических кислот и кислоты аскорбиновой методом ТСХ, органических кислот и флавоноидов методом ВЭЖХ в изучаемых объектах. Подтверждено присутствие флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии для витаминного сбора №1 и плодов шиповника.

В *пятой главе* представлены результаты количественной оценки компонентов гидрофильной фракции (органических кислот, кислоты аскорбиновой, дубильных веществ, флавоноидов, антоцианов и полисахаридов) в витаминных сборах №1 и №2 и их компонентах. Приведены результаты исследований по разработке методик потенциметрического титрования, кулонометрического титрования и ВЭЖХ для определения суммы свободных органических кислот.

Проведена валидация методики потенциметрического титрования органических кислот в витаминных сборах №1, №2 и их компонентах.

Определено содержание аскорбиновой кислоты, дубильных веществ, флавоноидов, антоцианов, полисахаридов, каротиноидов.

Автором показано, что сорбиновая кислота может выступать в качестве маркера на витаминный сбор №2 и плоды рябины обыкновенной. Следовательно, можно рекомендовать ВЭЖХ для оценки подлинности рябины обыкновенной и витаминного сбора №2.

Шестая глава включает результаты исследования настоев из витаминных сборов и их компонентов. Показано преимущество применения разработанной методики потенциометрического титрования как в анализе ЛРС, так и в анализе настоев, содержащих БАВ в малых количествах.

В *седьмой главе* представлены результаты по разработке лекарственной формы (ЛФ) из витаминных сборов - настойки. Представлены результаты исследования по выбору оптимальной концентрации экстрагента для максимального извлечения БАВ. Приведены результаты исследований противомикробной и антимикотической активности водных и спиртовых извлечений из витаминных сборов №1 и №2.

В приложении представлены акты внедрений результатов исследования в производство и учебный процесс, патенты, полученные по результатам исследования и протоколы лабораторных испытаний.

Диссертация завершена общими выводами и списком литературы, в который включены публикации автора, отражающие основные результаты работы. Достоверность выводов подтверждена достаточным объемом представленного материала, анализом полученных данных, результатами статистической обработки и выборов критериев при фармакологических исследованиях.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Жилкиной Веры Юрьевны вносит существенный вклад в решение такой важной для фармации задачи как развитие принципов стандартизации и унификация нормативов качества ЛРС. Полученные данные имеют важное значение при проведении контроля качества ЛРС.

Полученные Жилкиной Верой Юрьевной в ходе выполнения диссертационной работы результаты внедрены в практическую фармацию. Разработанные методики используются в работе ООО Фирма «Здоровье», что подтверждено соответствующими актами.

На основе результатов диссертационной работы разработаны проекты трех ФС на ЛРС (сборы витаминные № 1 и № 2 и «Смородины черной плоды»).

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, используются в учебных процессах кафедр ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», ФГАОУ ВО «Российский

университет дружбы народов», ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз».

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Предложенные в диссертации подходы к анализу сборов могут быть использованы при изучении дву- и многокомпонентных растительных препаратов. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе фармацевтического факультета при изучении фармакогнозии и фитотерапии.

Разработанные и усовершенствованные методики количественного определения флавоноидов, антоцианов и каротиноидов могут быть применены для анализа препаратов, содержащих экстракты плодов шиповника, рябины и смородины. Основные результаты диссертации рекомендуется внедрять в практическую работу фармацевтических предприятий по контролю качества при производстве данных субстанций.

Исследования по разработке методик анализа флавоноидов показали возможность установления подлинности изучаемых объектов с применением ВЭЖХ и СФМ-анализа.

Результаты исследования настоек витаминных сборов могут стать предпосылкой для выпуска данной лекарственной формы. Изучение токсичности, антимикробной и антимикотической активности в дальнейшем будет актуально в связи с развивающейся тенденцией поиска лекарственных препаратов, альтернативных антибиотикам.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. В работах, выполненных в соавторстве, диссертант непосредственно участвовал в планировании, выполнении эксперимента и в обработке данных. Лично автором выполнены экспериментально-аналитические исследования по разработке методик качественного и количественного анализа, осуществлена статистическая обработка и валидация, проведено обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии и выполнении всех этапов исследования: от постановки задач и их реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Положительно оценивая результаты диссертационной работы в целом, следует обратить внимание на следующие замечания и задать некоторые вопросы:

1. Вы использовали для количественного определения аскорбиновой кислоты спектрофотометрический метод. Вы сами разработали данную методику или

использовали какой-то литературный источник? Почему в качестве экстрагента использовали 40% этиловый спирт, а не воду. Аскорбиновая кислота прекрасно растворима в воде.

2. На рис. 5.16 спектр ваших извлечений не совпадает со спектром аскорбиновой кислоты, кроме того и в этой области 270-290 нм поглощает огромное количество фенольных соединений: фенолов, фенилпропаноидов, кумаринов, флавоноидов, дубильных веществ и др. Был ли смысл данных исследований?
3. Вы пишете, что разработали методику количественного определения флавоноидов – а не определили оптимальные условия извлечения: измельченность сырья, соотношение сырья и экстрагента, кратность экстракции. Непонятно, какой в итоге концентрации спирт Вы выбрали? (Вы пишете, что исследовали 95, 70 и 40% стр. 120).
4. Таблица 5.32. – почему в сборах содержание флавоноидов ниже, чем в сырье? Как Вы это объясните? Может это как раз связано с тем, что вы не подобрали оптимальные условия извлечения.
5. При исследовании настоек было бы целесообразным привести ТСХ анализ для сравнения химического состава настоев и настоек.

Вместе с тем, следует отметить, что сделанные замечания, не снижают научную и практическую значимость проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Жилкиной Веры Юрьевны на тему: «Фармакогностическое изучение витаминных сборов из лекарственного растительного сырья», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

В исследовании Жилкиной Веры Юрьевны решена важная современная научная задача, заключающаяся в совершенствовании содержания отечественных фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛПРП, унификации структуры ФС на ЛРС и гармонизации отечественных фармакопейных стандартов качества на ЛРС с требованиями мировых фармакопейных стандартов. Показана применимость принципов «сквозной стандартизации» в цепочке «ЛРС – сбор – настой – настойка».

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Жилкиной Веры Юрьевны соответствует требованиям

п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Жилкина Вера Юрьевна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Жилкиной Веры Юрьевны на тему «Фармакогностическое изучение витаминных сборов из лекарственного растительного сырья», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, обсуждён на заседании кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от «17» апреля 2019г).

Заведующий кафедрой фармакогнозии
с курсом ботаники и основ фитотерапии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 - фармацевтическая химия,
фармакогнозия),
профессор

Кудашкина Наталья Владимировна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
450008, г. Уфа, ул. Ленина д. 3, +7 (347) 272 41 73, rectorat@bashgmu.ru,
<http://bashgmu.ru>

« _____ » _____ 2019 г.

