

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора Киселевой Татьяны Леонидовны на диссертационную работу Сулеймановой Фидан Ширин кызы на тему «Разработка и совершенствование методов контроля качества лекарственного растительного сырья травы золотарника канадского и определение его биологической активности» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания пародонта имеют значительное распространение в нашей стране, как среди взрослого, так и у детского населения. Лечение данной патологии предполагает длительное применение различных средств, в том числе антибактериального и антиоксидантного действия. В этой связи целесообразно использование растительных лекарственных средств, обладающих такими видами биологического действия и не вызывающих привыкания.

Выраженное антибактериальное действие в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus fecalis*, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) проявляют водно-спиртовые извлечения из травы *Solidago canadensis* L. На сегодняшний день в разных странах мира на основе травы золотарника канадского созданы препараты для перорального применения, зарегистрированные в нашей стране, преимущественно для лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы (Простанорм, Марелин, Фитолизин, Урофлукс, Цистиум солидаго и др.).

Учитывая, что растительные антибактериальные средства при местном применении также не вызывают привыкания, разработку и использование отечественного профилактического средства на основе извлечений из травы *Solidago canadensis* L. в стоматологии можно считать актуальным и перспективным. Поэтому выбор золотарника канадского в качестве растительного источника получения фармацевтических субстанций для профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта можно считать обоснованным.

Трава золотарника содержит целый комплекс биологически активных веществ (БАВ) и применяется как в народной, так и в официальной

медицине. Однако Фармакопейная статья на траву золотарника канадского (ФС 42-277791 «*Herba Solidaginis canadensis*») была утверждена уже почти 30 лет назад и существенно устарела.

Основной целью работы Сулеймановой Фидан Ширин кызы являлась разработка методов качественного и количественного анализа БАВ в лекарственном растительном сырье – траве золотарника канадского, а также в фармацевтических субстанциях на его основе.

В связи с изложенным выше, актуальность и своевременность диссертационного исследования Сулеймановой Фидан Ширин кызы, не вызывает сомнения.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе

Степень обоснованности научных положений и выводов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, проведенной статистической обработкой результатов в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV издания, а также обоснованным использованием как классических фармакогностических, так и самых современных физико-химических методов исследований.

Разработанные (и модифицированные диссертантом) методики количественного определения основных групп действующих и доминирующих биологически активных веществ (флавоноидов, гидроксикоричных кислот) в лекарственном растительном сырье (ЛРС) травы золотарника канадского обоснованы и статистически достоверны.

Достоверность полученных результатов обеспечена проведением требуемого количества экспериментальных исследований с применением комплекса методов (ТСХ, ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрия, ЯМР спектроскопия, микроскопия). Аналитические методики провалидированы в соответствии с современными требованиями ГФ РФ XIV издания с использованием программного обеспечения «Microsoft Excel 2016», «StatSuite» (iOS).

Основное содержание работы отражено в автореферате и научных публикациях. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 7 – в профильных журналах, включенных в перечень ведущих периодических изданий ВАК Минобрнауки России (5 из которых по направлению «фармацевтические науки»), 4 статьи - в журналах, входящих в международные базы данных (индексируемых в Scopus).

Наиболее значимые положения, материалы и фрагменты диссертационного исследования прошли апробацию на различных научно-практических конференциях и конгрессах, в том числе на XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва 2017; научно-практической конференции «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с международным участием), Ташкент, 2017; международной научной конференции «Перспективы лекарственного растениеводства», Москва 2018.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В работе впервые определены критерии оценки качества травы золотарника канадского, используемого для получения фармацевтической субстанции, в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV. В частности, дано описание внешних признаков цельной и измельченной травы, охарактеризованы анатомо-диагностические признаки всех частей травы золотарника канадского.

Проведено изучение метаболома исследуемого сырья. Выявлено наличие следующих групп и классов БАВ: флавоноиды, дубильные вещества, органические кислоты, в том числе гидроксикоричные кислоты, полисахариды, минеральные вещества.

Разработана и валидирована спектрофотометрическая методика определения содержания суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот в сырье травы золотарника канадского и спиртоводном извлечении на его основе.

Впервые проведены углубленные исследования по подбору оптимальных условий извлечения БАВ из травы золотарника канадского, а также проведены исследования по разработке и обоснованию оптимальных способов получения спиртоводного извлечения.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты проведенного исследования легли в основу проекта новой Фармакопейной статьи на траву золотарника канадского, в которой реализованы все современные требования к качеству ЛРС.

Разработанные методики могут быть использованы в контрольно-аналитических лабораториях для идентификации и количественного определения БАВ в ЛРС и в спирто-водном извлечении.

Результаты настоящего исследования могут служить основой для дальнейшего совершенствования методов оценки качества сырья золотарника канадского и препаратов на его основе с учетом принципов

сквозной стандартизации. Выявлена и обоснована целесообразность проведения доклинических и клинических исследований с целью определения эффективности и безопасности различных лекарственных форм на основе травы золотарника в качестве профилактического и лечебного средства при воспалительных заболеваниях полости рта.

Личный вклад автора

Данные, приведенные в диссертации, получены, проанализированы и обработаны лично автором. Более 90% исследований выполнено лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач до обоснования и формулирования выводов и обсуждения результатов, в том числе в ходе докладов и научных публикаций, а также в процессе внедрения в практику основных результатов диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования по данной специальности, конкретно пунктам 2, 3, 6 паспорта «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по проблеме «Новые знания и подходы в оценке качества и сертификации биологически активных соединений синтетического и природного происхождения, лекарственных препаратов, изделий медицинской техники (технологические и экологические аспекты)» (государственная регистрация № 01.2.011.68237).

Содержание и структура диссертации

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011, построена по классическому принципу и включает в себя: оглавление, введение, 6 глав, заключение, выводы, список сокращений, список литературы (133 источников, из которых 81 отечественных и 52 иностранных) и 7 приложений. Текст диссертации изложен на 169 страницах машинописного текста, иллюстрирован 47 таблицами и 31 рисунком.

Во введении автором обоснована актуальность, научная новизна, практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования, описаны основные положения, выносимые на защиту, а также сведения о публикациях и апробации работы.

В главе 1 (Обзор литературы) содержится анализ результатов исследований травы золотарника канадского; представлены: ботаническое описание, химический состав, пути использования растения в народной и современной медицинской практике, а также оценены перспективы применения травы золотарника в стоматологической практике. В главе 1 также достаточно полно отражены используемые на сегодняшний день препараты на основе травы золотарника канадского и обоснована целесообразность разработки современных методов анализа данного ЛРС.

В главе 2 приведено описание объектов и методов исследований, указано используемое оборудование, квалификация используемых реактивов.

В главе 3 изложены результаты изучения внешних и микродиагностических признаков травы золотарника канадского (листья, стебли, соцветия и плоды), как для цельного, так и измельченного сырья и порошка. Также в данной главе приведены результаты гистохимического анализа.

В главе 4 диссертант провел оценку качественного состава травы золотарника канадского и проанализировал полученные результаты исследования. Приведены также данные количественного анализа БАВ различных групп и результаты идентификации с помощью ЯМР-спектроскопии. Определены качественно и количественно дубильные вещества, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, органические кислоты, полисахариды. Изложены данные по разработке методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин и методики количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту. По методикам проведена валидация в требуемом объеме.

В главе 5 представлена сравнительная оценка некоторых технологических параметров для изготовления спиртоводных извлечений из травы золотарника канадского, приведены экспериментальные данные в части разработки методик качественного и количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин.

В главе 6 приведены данные об антиоксидантной и антимикробной активности извлечений на основе травы золотарника канадского.

Достоверность полученных результатов подтверждается адекватной статистической обработкой экспериментальных данных.

Каждая глава диссертации завершается выводами, которые полностью отражают ее содержание. Заключение и выводы соответствуют основным результатам проведенных автором исследований и раскрывают поставленные в диссертационном исследовании задачи и цель.

Приложения содержат проект Фармакопейной статьи на траву золотарника канадского, ВЭЖХ – хроматограммы, а также Акты о внедрении результатов исследования в учебный и производственный процессы.

Автореферат и публикации автора отражают основное содержание диссертации.

В целом диссертационная работа выполнена на хорошем научном уровне, представленный материал изложен последовательно, грамотно и логично. Выводы являются корректными и обоснованными. Общие выводы, приведенные в тексте диссертации и автореферате, совпадают. Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с требованиями государственных стандартов РФ.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Отмечая общее хорошее впечатление от работы, и оценивая ее положительно, следует обратить внимание на некоторые недостатки работы:

1. В главе 1 (Обзор литературы), с нашей точки зрения, не достаточно полно представлена информация по видовому разнообразию рода *Solidago* (Золотарник) и оценке современных представлений об экспансии североамериканских видов в Европу и Сибирь.
2. Не вполне корректно, с нашей точки зрения, в разделе «Объекты и методы исследования» (Автореферат, с. 10) подменять устоявшуюся и общепринятую терминологическую единицу «трава» на «надземную часть (верхние 30 см) растений».
3. Заготовка образцов сырья для настоящего исследования проводилась на протяжении 3-х лет в 4-х областях РФ. С нашей точки зрения, этого не вполне достаточно для определения норм содержания БАВ в проекте ФС, которая будет действовать на территории всей РФ.
4. В работе используются разные системы мер (размерности) для выражения результатов количественной оценки различных групп БАВ в сырье. В частности, содержание дубильных веществ (различными методами), флавоноидов и полисахаридов выражено в процентах, в то время как количество органических кислот и, в том числе, гидроксикоричных кислот, выражено в мг/100 г (автореферат - табл. 4, 5 – с. 18, 19, диссертация – табл. 8 – с. 77, табл. 18 – с. 88-89 и др.). В

то же время в проекте ФС нормы содержания гидроксикоричных кислот, как и флавоноидов, приводится в процентах.

В тексте диссертационной работы и автореферата имеются отдельные стилистические неточности, опечатки и неудачные выражения. Также хотелось бы получить ответы следующие вопросы:

1. В табл. 36 (диссертация, с. 110) указано, что содержание сухого остатка водного извлечения из травы золотарника составляет 1,59 %, а количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в том же извлечении составляет 1,58 %. Означает ли это, что сухой остаток практически полностью состоит из флавоноидов? Проводилось ли хроматографическое и фитохимическое изучение химического состава сухого остатка водного извлечения?
2. Чем объяснить снижение (в три раза) норм содержания органической и минеральной примеси в проекте ФС на траву золотарника канадского, по сравнению с действующей ФС 42-277791?
3. Проводился ли в ходе настоящего исследования анализ товарных партий сырья, заготовленного и используемого на основании ФС 42-277791?
4. Планируются ли в дальнейшем исследования на образцах травы золотарника, полученных из Уральского, Дальневосточного регионов, а также из Сибири с целью уточнения норм качества для проекта ФС?

Отмеченные замечания не принципиальны и не влияют на общую положительную оценку работы, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности и актуальности работы.

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

Таким образом, диссертационная работа Сулеймановой Фидан Ширин кызы на тему «Разработка и совершенствование методов контроля качества лекарственного растительного сырья травы золотарника канадского и определение его биологической активности» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной для науки и практики задачи: по разработке методик анализа БАВ в траве золотарника канадского.

Диссертационная работа Сулеймановой Фидан Ширин кызы соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Сулейманова Фидан Ширин кызы заслуживает присуждения искомой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук

(14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия,

14.04.01 - Технология получения лекарств,

14.04.03 - Организация фармацевтического дела),

профессор, директор Научно-исследовательского центра - президент

Некоммерческой Организации «Профессиональная ассоциация

натуротерапевтов»

«20» 04 2021 г



Киселева Татьяна Леонидовна

Подпись Киселевой Т.Л. заверяю:

Исполнительный директор

Некоммерческой организации

«Профессиональная ассоциация

натуротерапевтов»



Луничкина Е.В.

Юридический адрес: г. Москва, 125412, ул. Талдомская, д. 17, к. 1.

Фактический адрес: г. Москва 125171, 4-й Войковский проезд, д. 10, офис 3.

Почтовый адрес: 125364, г. Москва, а/я 27, web-сайт: www.naturoprof.ru, тел. +7 (495) 507-23-15,

e-mail: naturoprof@mail.ru