

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора, директора Научно-исследовательского центра – президента Некоммерческой организации «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов» Киселевой Татьяны Леонидовны на диссертационную работу Доровских Екатерины Анатольевны на тему «Фармакогностическое изучение и стандартизация сбора ноотропного действия», представленную в Диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

### Актуальность темы исследования

Наиболее распространённой группой лекарственных средств, применяемых для лечения социально значимых заболеваний, таких как деменция, болезнь Альцгеймера и другие заболевания, характеризующихся интеллектуально-мнестическими нарушениями, являются ноотропные препараты. Важность расширения спектра отечественных ноотропных препаратов обусловлена, в том числе особенностями протекания новых вирусных инфекций и их осложнений на ЦНС (депрессии, нарушение когнитивных функций и др.).

Синтетические ноотропы имеют целый ряд ограничений, связанных с их токсичностью и побочными видами действия. Лекарственные средства на основе растительного сырья эффективны, безопасны и востребованы в отечественной медицинской практике. Имеются разрозненные сведения о ноотропной активности ряда извлечений из лекарственного растительного сырья, однако на фармацевтическом рынке на данный момент нет ни одного зарегистрированного ноотропного сбора, хотя в нашей стране сборы остаются весьма востребованной лекарственной формой в связи с их ценовой доступностью, а также сродством получаемых из них водных извлечений к организму человека.

В связи с этой работой Доровских Е.А., посвященная разработке, фармакогностическому изучению и стандартизации нового комбинированного лекарственного растительного сбора, является весьма актуальной, а своевременность работы не вызывает сомнений.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой научно-исследовательской работы на кафедре фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по теме: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования».

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

Диссертационная работа Доровских Е.А. выполнена на хорошем научно-методическом уровне с использованием современных физико-химических и фармакогностических методов анализа. Обоснованность положений диссертации, полученных в результате экспериментальных исследований, обусловлена достижением поставленной цели, а также реализацией сформулированных задач. Обоснованность полученных результатов подтверждает объем статистически обработанных экспериментальных данных. Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с требованиями ГФ РФ с применением программного обеспечения «Microsoft Office Excel».

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях: Международная научно-методическая конференция «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы создания и исследования новых лекарственных средств» (Воронеж, ВГУ, 2018); III научно-практическая конференция «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (Москва, РУДН, 2018); II Международная конференция «Метаболомика и качество жизни» (Москва, ВИЛАР, 2019); IV научно-практическая конференция «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (Москва, РУДН, 2019); Международная научная конференция «От растения до лекарственного препарата», (Москва, ВИЛАР, 2020).

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается многократным повторением экспериментов и их статистической обработкой, использованием современных экспериментальных методов исследования (высокоэффективная жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, оптико-эмиссионная спектрометрия). Проведенное информационно-аналитическое исследование основано на многочисленных зарубежных и отечественных публикациях. Аналитические и фармакогностические экспериментальные работы выполнены на поверенных приборах и аттестованном оборудовании с подтверждением соответствующими документами.

В ходе выполнения диссертационного исследования впервые предложен состав компонентов для нового сбора, разработан и теоретически обоснован состав и количественное содержание компонентов сбора. Разработана и проведена валидация методики определения в сборе суммы флавоноидов в пересчете на рутин спектрофотометрическим методом. Отчет о валидации методики, разработанной автором, свидетельствует о воспроизводимости и достоверности результатов. Получены данные о внешних и микроскопических признаках сбора и его компонентов, установлены диагностически значимые признаки для идентификации компонентов в составе сбора. Доклиническими исследованиями была доказана специфическая активность сбора, а на разработанный состав получен патент РФ.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные результаты исследования представляют научный и практический интерес. Результаты экспериментальных исследований по изучению характеристик подлинности, показателей качества, по разработке методики количественного определения целесообразно использовать для контроля качества многокомпонентных растительных композиций. Результаты фармакогностического, фармакологического изучения и стандартизации сбора ноотропного действия включены в проект нормативной документации на разработанный сбор.

Результаты изучения химического состава БАС, характеристик подлинности ноотропного сбора и его компонентов, используются в учебном процессе кафедры фармацевтического естествознания Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовского Университета).

Результаты изучения характеристик подлинности ноотропного сбора и его компонентов, внедрены в контрольно-аналитической лаборатории ООО Фирма «Здоровье».

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

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

#### **Характеристика структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа Доровских Е.А. изложена на 154 страницах компьютерного текста включая приложения (основной текст 140 страниц) и состоит из введения, обзора литературы (1 глава), описания объектов и методов исследования (2 глава), 3-х экспериментальных глав, общих выводов, списка литературы, включающего 152 источника, из которых 32 на иностранных языках и 4 приложений. Работа проиллюстрирована 29 рисунками, 34 таблицами.

**Во введении** автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, показана степень разработанности темы, отмечена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, изложены положения, выносимые на защиту, приведена информация о достоверности научных положений и выводов, апробации результатов исследования, личном вкладе автора, внедрении результатов исследования, соответствии диссертации паспорту научной специальности, связи задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки, объеме и структуре работы, количестве публикаций.

**Первая глава** диссертационной работы Доровских Е.А. посвящена информационно-аналитическому исследованию научной литературы о

ноотропных лекарственных средствах, их применении и проблеме безопасности данных препаратов. Отдельное внимание уделено комбинированным препаратам и лекарственным растениям, обладающим ноотропной активностью. Также в этой главе приведено теоретическое обоснование состава, разработанного ноотропного сбора.

**Вторая глава** «Объекты и методы исследования» изложена традиционно и состоит из описания объектов исследования, а именно ноотропного сбора и входящего в его состав лекарственного растительного сырья, а также методов исследования.

**Третья глава** посвящена исследованию качественного химического состава и количественной оценке содержания основных групп биологических активных соединений: флавоноидов, дубильных веществ, полисахаридов, аминокислот, минерального состава, фенологликозидов, проведено изучение антиоксидантной активности спектрофотометрическим методом на основе реакции с ДФПГ.

**Четвертая глава** содержит описание внешних и микроскопических признаков сбора и его компонентов, определение отдельных количественных показателей качества для сбора и его компонентов (влажность, зола общая и зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте), экстрактивных веществ и разработан подход к стандартизации сбора для создания проекта нормативной документации на сбор ноотропного действия.

**Пятая глава** включает доклинические исследования на крысах с использованием методик «Водного лабиринта Морриса» и выработки условного рефлекса с положительным подкреплением (УРсПП), в ходе которых было изучение влияние ноотропного сбора на когнитивные функции белых крыс в условиях моделирования амнезии, вызванной введением атропина (препарата, снижающего когнитивные функции). В результате исследования была доказана специфическая ноотропная активность сбора.

**В общих выводах** отражены обобщенные результаты решения поставленных диссертантом задач исследования.

**В приложениях** приведен проект Фармакопейной статьи на разработанный ноотропный сбор, акты внедрение результатов исследования и патент на сбор ноотропного действия.

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

Основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук опубликованы в 9 работах, из них 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, 2 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемых в базе Scopus, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Получен патент РФ на изобретение № 2740897 «Сбор лекарственных растений ноотропного действия» заявка от 17.03.2020г.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Структура и содержание автореферата полностью соответствует и отражает текст и выводы диссертационной работы. Общие выводы, приведенные в тексте диссертации и автореферате, совпадают.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ, построена по классическому принципу, написана хорошим языком, структура ее логична и отвечает задачам исследования. Каждая глава диссертации завершается выводами, которые полностью отражают ее содержание. Выводы являются корректными и обоснованными. Заключение и общие выводы соответствуют основным результатам проведенных автором исследований. Сформулированные в диссертации задачи автором решены.

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

1. На стр. 7 диссертации (стр. 4 автореферата) в разделе «Научная новизна» имеется следующее утверждение: «Разработан состав нового лекарственного средства (ЛС), а именно сбора ноотропного действия». С нашей точки зрения, разработанную рецептуру сбора преждевременно считать новым ЛС до тех пор, пока не представлена и не утверждена

соответствующая нормативная документация, а также не выполнены все регистрационные процедуры, предусмотренные законодательством РФ.

2. Не вполне понятно, почему в разделе «Методология и методы исследования» (с. 5 автореферата) морфолого-анатомические исследования вынесены диссертантом из фармакогностического анализа.

3. Не вполне обоснованно выглядит выбор 70 %-ного этанола в качестве экстрагента для получения извлечения из сбора для фармакологических и токсикологических исследований. С нашей точки зрения, результаты, полученные в эксперименте для спиртового извлечения, неправомерно трактовать как специфическую фармакологическую активность сбора (несмотря на то, что этанол впоследствии отгонялся), поскольку спектр БАВ, переходящих в 70 %-ный этанол и в воду существенно различается, а проект ФС разработан автором на лекарственную форму «сбор». Сборы «используются для приготовления водных извлечений, реже - в чистом виде, как присыпки, порошки для вдуваний или приема внутрь и др.» (ОФС.1.4.1.0020.15 – Сборы, Species). Но для анализа фармакологической активности ноотропного сбора диссертант выбрал экстракт жидкий спиртовой (70 % этанол), полученный в соответствии с ОФС.1.4.1.0021.15 - Экстракты (диссертация - с. 37, 47), после чего делает заключение о доказанной специфической ноотропной активности лекарственной формы «сбор». Аналогично, для спиртового экстракта определялась и антиоксидантная активность сбора (автореферат - стр. 16, диссертация – стр. 78).

4. При ТСХ изучении ноотропного сбора диссертантом также было использовано извлечение, полученное с применением 70 %-ного этанола (автореферат - стр. 11, диссертация – стр. 51), а вывод о качественном составе полифенолов делается для лекарственной формы сбор. В то же время изучение аминокислот проводили в водном извлечении (диссертация, стр. 62-65). Хотя содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, заведомо меньше количества экстрактивных веществ, извлекаемых 70 %-ным этанолом (соответственно 36,2% и 41,2 %) - табл. 3 на стр. 13 в автореферате, а также табл. 4.5 на стр. 98 и табл. 4.7 на стр. 100 в диссертации.

5. С нашей точки зрения, неправомерно говорить об «идентификации» отдельных БАВ (рутин, кверцетин, гиперозид) при сравнении с соответствующими стандартными образцами на ТСХ (автореферат - стр. 11, диссертация - стр. 51). Более правильно было бы говорить о предположительном обнаружении БАВ с помощью ТСХ. Самую упомянутую хроматограмму мы также расцениваем как не вполне удовлетворительную. С нашей точки зрения, целесообразно было бы увеличить длину пробега системы и/или провести двумерную ТСХ с использованием стандартных образцов (для повышения качества разделения зон абсорбции).

6. Раздел «теоретическое обоснование состава ноотропного сбора», по нашему мнению, не выглядит вполне убедительным. В частности, в табл. 1.1. (диссертация - с. 31) отсутствуют ссылки на работы, посвященные экспериментальному и клиническому обоснованию активности ингредиентов. С нашей точки зрения, этот раздел следовало бы вынести в экспериментальную часть, снабдив подробными результатами информационно-аналитического исследования и собственных изысканий в части обоснования соотношения ингредиентов. В экспериментальной части отсутствуют данные, позволяющие сделать заключение об эффективности рецептур разработанного нового ноотропного сбора с различным соотношением выбранных диссертантом ингредиентов.

В тексте диссертационной работы и автореферата имеются отдельные стилистические неточности, опечатки и неудачные выражения.

Также хотелось бы получить ответы следующие вопросы:

1. Учитывая, что не все ингредиенты сбора были взяты для исследования из промышленных партий сырья (аптечной сети), а некоторые собирались лично диссертантом, насколько жизнеспособным выглядит норма показателя влажности для измельченного сбора, включенная в проект ФС, - не более 9 %?

2. Чем можно объяснить достаточно высокие нормы показателя качества «зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» для измельченного сбора - не более 6 %?



3. Как соотносится дозировка листьев гинкго в сборе с дозировками зарубежных официальных ЛС (Танакан, Мемоплант, Билобил и др.) - от 40 до 240 мг очищенного экстракта на 1 прием?

4. Исследования (в частности, проведенные в Германии) позволили установить, что группами БАВ, ответственными за ноотропную активность Гинкго, можно считать в том числе бифлавоноиды (аментофлавоны, гинкгетин, изогинкгетин), дитерпеновые лактоны – гинкголиды А, В, С, сесквитерпены (билобалид А), которые весьма ограниченно растворимы в воде. Как это соотносится с выбором Вами лекарственной формы «сборы», предусматривающей получение водных извлечений?

5. С какой целью проводилось изучение аминокислотного и минерального состава разрабатываемого ноотропного сбора? В чем смысл составления так называемого «ряда накопления элементов в порядке уменьшения их количественного содержания» (автореферат - стр. 14, диссертация – стр. 77) с учетом высоких норм показателя «зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте»?

6. Каков прогноз технологической совместимости сбора при промышленном производстве? Не будет ли наблюдаться расслоение сбора в связи с морфологическими особенностями плодов боярышника многочисленных официальных видов?

Отмеченные замечания не принципиальны и не влияют на общую положительную оценку работы, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности и актуальности работы. В качестве пожелания хотелось бы рекомендовать диссертанту продолжить работу в данном направлении и внедрить в фармацевтическое производство полученные интересные и важные для практики результаты.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Доровских Екатерины Анатольевны на тему «Фармакогностическое изучение и стандартизация сбора ноотропного действия» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия является законченной научно-квалификационной

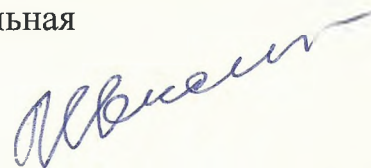
работой, в которой содержится решение актуальной задачи по разработке нового ноотропного сбора и его фармакогностическому изучению: теоретическому и экспериментальному обоснованию специфической активности, изучению химического состава, разработки норм его качества и проекта нормативной документации.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Доровских Екатерины Анатольевны соответствует требованиям пункта 16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Доровских Екатерина Анатольевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент:**

доктор фармацевтических наук, профессор,  
директор Научно-исследовательского центра – президент  
Некоммерческой организации «Профессиональная  
ассоциация натуротерапевтов»

« 27 » \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 2021 г.



Киселева Татьяна Леонидовна

Подпись Киселевой Т.Л. заверяю:

Исполнительный директор Некоммерческой организации  
«Профессиональная ассоциация натуротерапевтов»



Луничкина Елена Викторовна

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

Фактический адрес: г. Москва 125917 Ленинградский проспект, д. 72, корп. 2, эт. 1, пом. 1, офис 55. web-сайт: <https://www.naturoprof.ru>, тел. +7 (495) 507-23-15, e-mail: [Naturoprof@Mail.ru](mailto:Naturoprof@Mail.ru)