

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтического анализа Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Белоусова Михаила Валерьевича на диссертационную работу **Филимоновой Светланы Михайловны** «Изучение состава и содержания фитостеролов в экстрактах лекарственного растительного сырья и перспективных видах», представленную на Диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования

Фитостеролы – биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения, которые имеют доказанную эффективность и безопасность в качестве гипохолестеринемического средства. Также фитостеролы используются для облегчения симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы и представлены на российском рынке под торговыми названиями «Простамол уно», «Пермиксон», «Просталлант», «Простагут», «Пальмапрост». В ходе дальнейшего изучения фармакологической активности *in vitro* и на лабораторных животных были доказаны противораковый, ангиогенный, противовоспалительный, анальгетический и другие эффекты фитостеролов.

В препаратах, применяемых при гиперплазии простаты, в качестве действующего вещества используют богатый фитостеролами экстракт плодов пальмы Сереноа (*Serenoa repens* Hook.F.), также источником фитостеролов служат бобы сои (*Glycine max*). Европейская и Британская фармакопеи регламентируют контроль качества ряда видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) по наличию фитостеролов (раздел «Подлинность»), однако в Государственной Фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) не описано ни одного вида сырья, которое стандартизуется по наличию данной группы БАВ. Помимо этого, удельный вес работ, посвященных изучению содержания фитостеролов в ЛРС, произрастающем на территории Российской Федерации, невелик.

Разработка методик качественного и количественного определения фитостеролов и изучение содержания данной группы БАВ в отечественном

ЛРС, а также изучение антиамилазной активности фитостеролов является актуальной задачей.

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

Научные положения диссертационной работы Светланы Михайловны Филимоновой базируются на достаточном объеме результатов экспериментов, выполненных на высоком научно-методическом уровне, полученных с использованием современных методов физико-химического анализа (спектрофотометрических и хроматографических). Полученные данные имели статистическую значимость.

Научные выводы и рекомендации логически вытекают из результатов исследований, научно обоснованы и согласуются с целью и задачами исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования обусловлена использованием поверенного оборудования, результатами валидации разработанных методик по разделам «специфичность», «линейность», «прецизионность», «правильность», «предел обнаружения», «предел количественного определения», актами проверки первичной документации и публикации результатов исследований в открытой печати.

Новизна проведенных исследований заключается в том, что автором были получены новые экспериментальные данные по качественному и количественному содержанию фитостеролов в отечественном ЛРС, как фармакопейном: солодки корни (*Glycyrrhizae radices*), донника трава (*Meliloti herba*), стальника полевого корни (*Ononis arvensis radices*), сенны листья (*Sennae folia*), термопсиса ланцетного трава (*Thermopsis lanceolatae herba*), бутоны софоры японской (*Sophorae japonicae alabastra*), шалфея лекарственного листья (*Salviae officinalis folia*), так и нефармакопейном: трава клевера лугового (*Trifolium pratense* L.), трава козлятника восточного (*Galega orientalis* Lam.), листья солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.), плоды люпина многолистного (*Lupinus polyphyllus* Lindl.), трава чины луговой (*Lathyrus pratensis* L.). Для этого были разработаны и валидированы методики, использующие методы спектрофотометрию и газовую хроматографию с масс-детекцией (ГХ-МС). Также были получены данные по антиамилазной активности спиртовых извлечений из изучаемого ЛРС и была доказана антиамилазная активность β -ситостерола.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Данные о содержании фитостеролов в лекарственном растительном сырье позволяют расширить знания о его возможных фармакологических эффектах. Методики, использованные для идентификации и количественного определения фитостеролов и антиамилазной активности спиртовых извлечений из ЛРС могут послужить основой для дальнейшего изучения сырья растений, произрастающих на территории Российской Федерации и разработки новых растительных препаратов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют п. 2, 3, 6 паспорта научной специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в международные, индексируемые базы данных Chemical Abstracts, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 121 страницах компьютерного текста, включает 23 рисунка и 17 таблиц. Список литературы включает 164 источников, в том числе 154 зарубежных и 10 отечественных. В объем диссертации входят: введение, литературный обзор, экспериментальная часть в виде 4 глав, список литературы, приложение.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы, приводится научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования, описан вклад автора и результаты апробации работы.

Глава 1 посвящена оценке современного объема знаний о группе БАВ фитостеролы. В главе приводятся данные о строении, источниках и фармакологических эффектах фитостеролов, способах их извлечения из

растительного сырья и применяемых методах качественного и количественного анализа.

Глава 2 «Объекты и методы исследования» содержит данные об объектах исследования и описания используемых методик.

В главе 3 «Качественный анализ фитостеролов» приводится описание получения спиртовых извлечений из ЛРС и обоснование выбора экстрагента – 95% спирта; условия качественного анализа фитостеролов: состав подвижных фаз и способы детекции. В главе приводится описание модифицированной методики идентификации фитостеролов методом ТСХ для спиртового извлечения из листьев солодки уральской.

Глава 4 «Количественное определение фитостеролов в лекарственном растительном сырье» посвящена разработке и валидации методик количественного определения изучаемой группы БАВ. В ней приведено обоснование выбранных условий, результаты валидации разработанных методик и результаты количественной оценки содержания фитостеролов в растительных экстрактах из изучаемого ЛРС. Также приводятся результаты изучения стабильности фитостеролов в составе спиртовых извлечений в условиях хранения при 20 °С в течение 6 месяцев с использованием разработанной методики ГХ-МС.

В главе 5 «Определение антиамилазной активности фитостеролов» описано изучение антиамилазной активности спиртовых извлечений из ЛРС и доказательство антиамилазной активности β -ситостерола с использованием методик ТСХ, спектрофотометрии и ГХ-МС.

В разделе «**Общие выводы**» сформулированы основные результаты проведенного исследования, которые соответствуют сформулированным задачам.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ. Приложение содержит акты внедрения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Структура и содержание автореферата полностью соответствует диссертации. Цели, задачи и общие выводы в автореферате и диссертации совпадают.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении работы

Вне зависимости от общего положительного впечатления от диссертационной работы Филимоновой Светланы Михайловны, к содержанию и оформлению возникли следующие замечания и рекомендации:

1. На основании чего был выбран перечень определяемых показателей при исследовании стабильности растворов фитостеролов (органолептика, сухой остаток, содержание спирта)? Каким образом определено содержание фитостеролов в этих растворах?

2. На стр. 47 не ясно, что означает « ± 10 мг» при описании приготовления раствора этилового спирта.

3. С чем может быть связано различие окраски пятна ситостерола после обработки спиртовым раствором серной кислоты в дневном свете (на рисунке 8), а также разный цвет флуоресценции при облучении УФ (рисунок 9) у различных образцов?

4. Какова картина поглощения в УФ и видимом диапазоне растворов испытуемых растительных объектов при определении суммарного содержания фитостеролов после взаимодействия с дериватизирующим агентом?

5. Оценивалась ли правильность методики количественного определения фитостеролов на образцах извлечений из растительного сырья или валидация проводилась только на стандартных растворах ситостерола?

6. Чем может быть объяснено высокое значение ошибки при концентрации 2,0 мг/мл, тогда как при более низких концентрациях ошибка значительно ниже (таблица 8)?

7. Как обеспечивалась однородность дозирования проб при определении фитостеролов методом газовой хроматографии при условии использования метода абсолютной калибровки и введения испытуемого образца в режиме «сплит»?

8. В какие образцы экстрактов лекарственного сырья проводились стандартные добавки ситостерола при оценке правильности и прецизионности методики газохроматографического определения фитостеролов?

Вышеуказанные замечания и рекомендации имеют рекомендательный или дискуссионный характер и не снижают научной и практической значимости диссертационной работы Филимоновой С.М.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Филимоновой Светланы Михайловны на тему: «Изучение состава и содержания фитостеролов в

экстрактах лекарственного растительного сырья и перспективных видах» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи разработки методик качественного и количественного определения БАВ группы фитостеролов в ЛРС, имеющей существенное значение для расширения сырьевой базы отечественного ЛРС, что 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 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Филимоновой Светланы Михайловны заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой фармацевтического анализа
Федерального государственного бюджетного
учреждения высшего образования «Сибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор фармацевтических наук
(3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия,
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология),
профессор



Белоусов Михаил Валерьевич

Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт 2
Телефон: (3822)90-98-23
e-mail: mvb63@mail.ru

