

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Куркина Владимира Александровича** 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

Постоянно растущее давление стресса на работающее население, а также большое количество граждан пожилого возраста увеличивает спрос на средства нейропротекторного действия, в том числе, на ноотропные препараты. Среди средств, обладающих ноотропным действием, и при этом достаточно безопасных для широкого медицинского применения, значительную часть представляют растительные препараты. Исследование растений, с позиции многообразия химического состава и комбинированного фармакологического действия, всегда представляло большой интерес. А расширение ассортимента растительных препаратов, углубленное изучение фармакологических свойств и фармакогностическое исследование растительного сырья и сборов на их основе является одной из актуальных задач современной фармации. Диссертационная работа Доровских Е.А. посвящена разработке нового ноотропного сбора, не имеющего на данный момент аналогов на фармацевтическом рынке.

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

В результате информационно-аналитического исследования был разработан совершенно новый лекарственный растительный сбор ноотропного действия. Его эффективность была доказана в диссертационной работе доклиническими испытаниями на нескольких моделях. Выбор компонентов и их процентное соотношение в растительном сборе было теоретически обосновано. Включенное в состав лекарственное растительное сырье принадлежит к различным морфологическим группам, что упрощает идентификацию компонентов в его составе. Каждый компонент обладает широким диапазоном терапевтического действия, что в свою очередь повышает эффективность нового сбора, оказывая комплексное нейропротекторное действие.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны. Выводы и практические рекомендации вытекают из содержания работы, сформулированы четко и кратко. Основные положения работы имеют несомненное научное и практическое значение.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна результатов исследований заключается в получении научно-обоснованных данных при экспериментальном изучении состава биологически активных соединений ноотропного сбора. В работе использованы современные фармакогностические, физико-химические и фармакологические методы исследования. Полученные данные представлены в достаточном объеме. Проведено микроскопическое исследование сбора и выявлены анатомо-диагностические признаки каждого из компонентов.

Основные результаты по диссертационной работе доложены 5 конференциях: на Международной научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы создания и исследования новых лекарственных

средств» (г. Воронеж, ВГУ, 2018г.); на III, IV научно-практических конференциях «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (г. Москва, РУДН, 2018г., 2019г.); на II Международной конференции "Метаболомика и качество жизни" (г. Москва, ВИЛАР, 2019 г.); на международной научной конференции «От растения до лекарственного препарата», (г. Москва, ВИЛАР, 2020г.).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость проведенных исследований заключается в дальнейшей разработке оптимальной лекарственной формы из сбора ноотропного действия с целью расширения номенклатуры отечественных ноотропных растительных средств. На основе результатов фармакогнозического исследования разработан проект ФС на ноотропный сбор. А на разработанный состав получен патент на изобретение «Сбор лекарственных растений ноотропного действия». Описанные анатомо-диагностические признаки и данные о химическом составе основных групп БАС позволяют получить более полное представление о разработанном сборе и его компонентах.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в журналах, входящих в международные базы данных (индексируемых в Scopus), 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Получен патент РФ на изобретение №2740897 «Сбор лекарственных растений ноотропного действия».

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, главы посвященной литературному обзору, описания объектов и методов

(глава 2), трех экспериментальных глав, общих выводов, списка литературы и 4 приложений. Диссертация изложена на 140 страниц (включая приложение 154 страницы), проиллюстрирована 34 таблицами и 29 рисунками. Список литературы включает 152 источника (в т.ч. 34 на иностранном языке).

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи работы, отмечена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, достоверность научных положений, приведена информация об апробации работы, внедрение результатов, объеме и структуре работы, публикациях.

Первая глава представляет собой обзор литературы по исследуемой теме. Дана общая характеристика ноотропных препаратов и установлено, что ноотропным действием обладают разные классы биологически активных веществ, как синтетического, так и природного происхождения. Обоснована перспектива использования комбинированных растительных препаратов. По результатам проведенного обзора теоретически обоснован состав разработанного сбора и количественное содержание входящих в него компонентов.

Вторая глава описывает объекты (сбор и компоненты) и описывает макроскопический, микроскопический, химический, хроматографический, спектрофотометрический, титриметрический, гравиметрический и фармакологический методы исследования.

Третья глава посвящена изучению качественного состава и количественного содержания основных групп биологически активных соединений сбора и его компонентов. А также разработке и валидации методики определения суммы флавоноидов спектрофотометрическим методом и изучению антиоксидантной активности сбора.

В результате **четвертой главы** был разработан подход к стандартизации сбора для создания проекта нормативной документации на

сбор ноотропного действия. Описан раздел «Подлинность» (внешние и микроскопические признаки (в том числе изучена мелкая фракция сбора), тонкослойная хроматография, качественные реакции). Для раздела «Испытания» были предложены рекомендованные значения для влажности, золы общей, золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, и содержание действующих веществ.

Пятая глава посвящена изучению специфической активности сбора в ходе, которого доказано ноотропное действие сбора, сопоставимое с действием пирацетама. Проведено также хроническое токсикологическое исследование сбора продолжительностью 6 месяцев, и доказана его безопасность при применении в течение длительного времени.

Общие выводы диссертационной работы полностью отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам исследования.

В приложениях приведен проект фармакопейной статьи на разработанный ноотропный сбор, акты внедрения результатов исследования и патент на сбор ноотропного действия.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Структура и содержание автореферата полностью соответствует и отражает текст и выводы диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом, наряду с общей положительной оценкой диссертационной работы, возникли следующие вопросы и замечания:

1. На стр. 53 для стандартного образца рутина в условия дифференциальной спектрофотометрии, то есть комплексообразования рутина с раствором алюминия хлорида, приведено значение максимума поглощения при длине волны 409 нм, тогда как, по данным в литературных источниках, как правило, это значение составляет 412-414 нм. Чем это можно объяснить?

2. Хотелось бы уточнить, чем обусловлен тот факт, что в окончательном варианте методики используется соотношение «сырье-экстрагент» 1:30 (стр. 55), тогда как в таблице 3.3 (стр. 54), отражающей исследования по обоснования оптимальных параметров экстракции, используются другие соотношения - 1:20, 1:50 и 1:100, причем в последнем случае отмечено наибольшее содержания суммы флавоноидов (2,17 %).

3. На стр. 79 в выводах к главе 3 отмечается, что в ноотропном сборе обнаружены флавоноиды рутин, гиперозид и кверцетин, а также фенилпропаноид хлорогеновая кислота, однако не сообщается об обнаружении цинарозида, то есть 7-О-глюкозида лютеолина, который, по данным ВЭЖХ (стр. 69) является доминирующим флавоноидом.

4. На стр. 145 в проект фармакопейной статьи (раздел «Определение основных групп биологически активных веществ») в методе тонкослойной хроматографии в качестве стандартных образцов используются такие вещества, как рутин, гиперозид, кверцетин и хлорогеновая кислота, тогда как на странице 67 (рис. 3.4) наиболее четко обнаруживается арбутин. В этой связи возникает вопрос: почему для определения подлинности сбора не используется арбутин?

5. Текст диссертации на некоторых страницах (стр. 5, 47, 59, 117 и др.) содержит опечатки и стилистические погрешности.

Вышеперечисленные замечания и вопросы носят уточняющий характер, не снижают ценность выполненного диссертационного исследования и не влияют на положительную оценку диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Доровских Екатерины Анатольевны на тему «Фармакогностическое изучение и стандартизация сбора ноотропного действия» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, а именно разработки нового ноотропного сбора, его фармакогностическому изучению и стандартизации.

По объему и уровню проведенных исследований, их 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,
заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и
основами фитотерапии Института фармации
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

«06» 12 2021 г.

 Куркин Владимир Александрович

443099, г. Самара, ул. ул. Чапаевская, 89
Телефон 8-(846)-374-10-04, доб. 4578
e-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Подпись профессора В.А. Куркина заверяю:
Проректор по научной работе Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
лауреат премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук, профессор



И.Л. Давыдкин