

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.063.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30.05.2023 г. № 11

О присуждении **Сулоеву Ивану Сергеевичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Фармакогностическое изучение травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) как перспективного источника природных соединений с прогнозируемой фармакологической активностью» по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 21 марта 2023 г., протокол № 8 диссертационным советом 21.2.063.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Сулоев Иван Сергеевич, 25 сентября 1994 года рождения.

В 2016 году соискатель окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (в настоящее время – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации) по специальности «Фармация».

В 2019 году окончил очную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-

Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки «Фармация».

Работает в должности ассистента кафедры фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – кандидат биологических наук, доцент Лужанин Владимир Геннадьевич, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор.

Официальные оппоненты:

1. Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, заведующий.

2. Марахова Анна Игоревна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, институт биохимической технологии и нанотехнологии, профессор

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанном Нестеровой Ольгой Владимировной, доктором фармацевтических наук, профессором, заведующей кафедрой химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, указала, что диссертационная работа Сулоева Ивана Сергеевича на тему «Фармакогностическое изучение травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) как перспективного источника природных соединений с прогнозируемой фармакологической активностью», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по проведению фармакогностического анализа травы золотарника канадского с применением современных физико-химических методов, а также стандартизация и обоснование перспективы использования травы *Solidago canadensis* в качестве источника индивидуальных соединений с потенциальной фармакологической активностью.

По актуальности и важности темы, объёму и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Сулоева Ивана Сергеевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Сулоев Иван Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата

фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 12 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 3,3 печатных листа, авторский вклад – 80%. Опубликованные работы, в которых представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором, отражают основное содержание диссертации.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Сулоев, И.С. О некоторых видах рода Золотарник (обзор) / И.С. Сулоев, Н.А. Дудецкая, Л.С. Теслов, В.Г. Лужанин, Г.П. Яковлев // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2019. – Том 21. – № 6. – С. 68-76.

2. Сулоев, И.С. Морфолого-анатомическое изучение травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) / И.С. Сулоев, О.В. Яковлева, Н.А. Дудецкая, В.Г. Лужанин // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – Том 29. – № 3. – С. 36-44.

3. Сулоев, И.С. Стандартизация травы золотарника канадского / И.С. Сулоев, А.О. Понкротова, Н.А. Дудецкая, Л.С. Теслов, В.Г. Лужанин // Фармация. – 2020. – Том 69. – № 8. – С. 13-20.

4. Лужанин, В.Г. Выделение индивидуальных соединений из надземной части стальника полевого (*Ononis arvensis* L.) и золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) / В.Г. Лужанин, А.К. Уэйли, А.О. Понкротова, Е.А. Гришукова, И.С. Сулоев, С.Н. Смирнов, Е.Б. Серебряков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Том 10, № 1. – С. 83–89.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От преподавателя кафедры фармации ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, кандидата

фармацевтических наук Гребневой Н.Ю. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

2. От директора НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга – структурного подразделения ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, профессора Жданова В.В. Отзыв положительный, но имеется вопрос: Какие вещества обуславливают наличие диуретического эффекта у экстракта золотарника канадского? Планируется ли дальнейшее изучение биологической активности индивидуальных соединений, выделенных из исследуемого сырья, по наиболее перспективным согласно прогнозу *in silico* направлениям? Вопрос носит уточняющий характер и не влияет на положительную оценку работы.

3. От заведующей кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Ивановской Е.А. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Изучалась ли Вами динамика накопления БАВ в процессе вегетации растения? 2) Разработку методики количественного определения флавоноидов проводили на образцах сырья какой фазы вегетации? Вопросы носят уточняющий характер и не влияют на положительное заключение.

4. От профессора кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Коломиец Н.Э. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Автором предложены изменения в методику спектрофотометрического определения суммы флавоноидов. При этом расчет предлагается проводить в пересчете на рутин с использованием в качестве стандарта СО рутина. Не рассматривалась ли Вами возможность ввести в проект ФС дополнительный вариант расчета по значению удельного показателя поглощения рутина, что упрощает, ускоряет и, что немаловажно удешевляет процедуру? 2) Возможен ли иной метод количественного определения, например, по содержанию индивидуальных флавоноидов?

Вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

5. От заведующей кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Кудашкиной Н.В. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Возможно ли использование разработанной автором методики выделения индивидуальных веществ для выделения других классов соединений, кроме флавоноидов? 2) В таблице 5 содержание флавоноидов вдруг резко снизилось и составило 0,62-0,628%. Почему? Указанные вопросы имеют исключительно уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям, предъявляемым пунктами 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), а также их широкой известностью в области фармакогнозии, фитотерапии и химии природных соединений, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Сулоева Ивана Сергеевича.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработана* схема выделения индивидуальных веществ из травы *Solidago canadensis*, определяющая последовательность стадий получения вторичных метаболитов из растительного сырья в чистом виде;

– *предложены* условия и параметры фракционирования и выделения вторичных метаболитов с применением хроматографических методов анализа,

позволяющие упростить выделение из надземной части *Solidago canadensis* индивидуальных соединений и минимизировать их потери за счёт сокращения стадий очистки фракций;

- *доказана* химическая структура выделенных индивидуальных соединений с применением современных методов анализа: одномерной ЯМР-спектроскопии (^1H) и масс-спектрометрии высокого разрешения; экспериментально установлено, что диуретический эффект экстракта *Solidago canadensis* напрямую не связан с входящими в его состав мажорными компонентами (рутин и кверцетин);

- *введен* новый подход к комплексному фитохимическому изучению суммарных экстрактов, включая исследование фракций различной полярности с использованием современных методов анализа – ВЭТСХ, ВЭЖХ, ЯМР-спектроскопии (на примере травы *Solidago canadensis*); использован метод компьютерного прогнозирования фармакологической активности, позволяющий изучить траву *Solidago canadensis* в качестве источника потенциальных лекарственных молекул.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- *доказана* эффективность применения ВЭТСХ, ВЭЖХ-УФ, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии для установления основных групп вторичных метаболитов, содержащихся в надземной части *Solidago canadensis*;

- *применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплексный аналитический подход для выделения вторичных метаболитов из травы *Solidago canadensis* в индивидуальном виде и установления их структуры, основанный на применении современных физико-химических методов анализа;

- *изложена* гипотеза о вкладе в наличие диуретического эффекта экстракта *Solidago canadensis* минорных компонентов, экспериментально доказано отсутствие диуретического эффекта у мажорных компонентов экстракта (рутина и кверцетина);

- *раскрыты* новые подходы к стандартизации исследуемого сырья, заключающиеся в подборе экстрагента, температурного режима экстракции,

восполнении потери экстрагента при нагревании, а также возможность использования выделенных вторичных метаболитов в качестве потенциальных лекарственных кандидатов для лечения сахарного диабета;

- *изучено* количественное содержание основных групп биологически активных веществ в траве *Solidago canadensis*; распределение флавоноидов в надземных органах и частях *Solidago canadensis*; влияние на выход флавоноидов из травы *Solidago canadensis* различных технологических параметров (экстрагент, его природа и концентрация, время экстракции, температура экстракции, степень измельчённости сырья, количество реактива комплексообразователя);

- *проведена модернизация* существующей методики количественного определения флавоноидов в траве *Solidago canadensis*, основанной на дифференциальной спектрофотометрии по реакции с алюминия хлоридом 2%, и определены условия экстракции флавоноидов из травы *Solidago canadensis*, позволяющие достичь более высокого (7-8%) выхода данной группы веществ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- *разработаны* методики выделения индивидуальных соединений растительного происхождения, относящихся к классам флавоноидов (производных кверцетина), которые *внедрены* в учебный (акт от 01 декабря 2022 г.) и научно-исследовательский процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт от 02 декабря 2022 г.), а также в производство АО «Фармпроект» (акт от 28 ноября 2022 г.);

- *определены* мажорные вторичные метаболиты, содержащиеся в траве *Solidago canadensis* и пути их применения в медицине, показатели подлинности и доброкачественности различных образцов травы *Solidago canadensis*;

- *создана* универсальная модель эффективного исследования фитообъектов, заключающаяся в определенной последовательности применения методов выделения и анализа вторичных метаболитов для поиска перспективных лекарственных кандидатов в растительном сырье;

– *представлены* предложения по включению в проект фармакопейной статьи на сырьё «Золотарника канадского трава – *Solidaginis canadensis herba*» дополнительных морфологических и анатомических данных по строению листьев, стеблей, листочков обвёртки, цветков и семян для идентификации сырья при фармакогностическом анализе, а также рекомендации по заготовке травы *Solidago canadensis* с учетом показателей содержания суммы флавоноидов в различных органах надземной части растения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *для экспериментальных работ* степень достоверности результатов исследования обеспечивается применением общепринятых и научно аргументированных подходов по исследованию химии природных соединений, которые реализованы с применением современных методов анализа, а также валидацией методики количественного определения флавоноидов и применением статистических методов обработки данных;

– *теория* согласуется с экспериментальными данными и научными трудами российских и зарубежных учёных, а также не противоречит опубликованным по теме диссертации материалам в смежных отраслях;

– *идея базируется* на основе анализа перспективных растительных объектов в отечественной и зарубежной научной литературе, изучения методик выделения индивидуальных соединений из других растительных источников с последующим определением их структуры, ранее выявленных макроскопических и микроскопических диагностических признаков для органов надземной части *Solidago canadensis*, а также показателей качества сырья;

– *использованы* современное оборудование и высокоточные физико-химические методы анализа, включая ВЭТСХ, ВЭЖХ, ЯМР-спектроскопию и масс-спектроскопию;

– *установлено* соответствие полученных в диссертации результатов данным, представленным в независимых источниках в Российской Федерации и за рубежом, по вопросам фитохимического состава *Solidago canadensis*;

— *использованы* методы компьютерного прогнозирования биологической активности вторичных метаболитов с применением программы PASS, позволяющие с высокой точностью определить возможность применения выделенных соединений.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в исследовании на всех этапах его проведения: в получении экспериментальных данных, их обработке, анализе и интерпретации, в написании и оформлении диссертационной работы и автореферата, в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по теме диссертационной работы.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, состоящие в том, что для анатомического изучения надземных органов *Solidago canadensis* приводится сложная пробоподготовка, требующая специального оборудования; отсутствует аргументация в выборе метода 1 для определения эфирного масла в надземных частях золотарника канадского, а также в некоторых разделах отсутствует информация об используемых в работе стандартных образцах.

Соискатель Сулоев Иван Сергеевич согласился с высказанными замечаниями, ответил на заданные ему в ходе заседания вопросы, а также привел собственную аргументацию: сложная пробоподготовка использовалась для детального изучения поверхности органов с помощью сканирующего электронного микроскопа, а временные препараты, которые исследовались с применением светового микроскопа, были приготовлены в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи (ОФС) 1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»; в результате проведенного исследования нами было установлено, что содержание эфирного масла в траве золотарника канадского не превышает 0,1%, что соответствует литературным данным, а метод 1 был выбран в соответствии с рекомендациями ОФС.1.5.3.0010.15 Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах, согласно

которым данный метод применим в случае, если есть возможность взять большую навеску сырья, а плотность выделяемых эфирных компонентов меньше единицы; в исследовании использовались стандартные образцы рутина, нарциссина, изокверцитрина, кемпферол-3-рутинозида, кемпферол-3-галактозида, а также фенолкарбоновых кислот: ванилиновой, хлорогеновой, кофейной, эллаговой производителей ООО «Фитопанацея» (РФ) и Sigma-Aldrich (США).

На заседании 30 мая 2023 г. диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, состоящей в проведении фармакогностического анализа травы *Solidago canadensis* с применением современных физико-химических методов, а также стандартизации и обосновании перспективы использования травы *Solidago canadensis* в качестве источника индивидуальных соединений с потенциальной фармакологической активностью, имеющей научное и практическое значение для развития фармацевтической науки, присудить Сулоеву Ивану Сергеевичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 5 докторов наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет.

Председатель

диссертационного совета 21.2.063.01,
доктор фарм. наук, профессор

Наркевич Игорь Анатольевич

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,
кандидат фарм. наук, доцент



Орлов Александр Сергеевич

30.05.2023 г.