

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и
инновационной работе
ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет),

академик РАН,

доктор медицинских наук,

профессор

Авдеев С.Н.

2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Сулоева
Ивана Сергеевича на тему «Фармакогностическое изучение травы
золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) как перспективного
источника природных соединений с прогнозируемой фармакологической
активностью», представленной в диссертационный совет 21.2.063.01,
созданный на базе федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный химико-фармацевтический университет» Министерства
здравоохранения России, на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая
химия, фармакогнозия.

Актуальность темы диссертационного исследования определяется
потребностью в эффективных и безопасных лекарственных препаратах, а
также необходимостью поиска и разработки новых субстанций, отвечающих
этим требованиям. Лекарственное растительное сырьё как источник

потенциальных фармацевтических субстанций обладает рядом конкурентных преимуществ: комплексностью фармакологического действия, сравнительно низкой токсичностью, возможностью длительного применения.

Золотарник канадский (*Solidago canadensis* L.) является представителем семейства *Asteraceae* имеет обширный ареал обитания и активно используется в медицине. Экстракты и настои, полученные из травы золотарника канадского, входят в ряд комплексных препаратов, таких как «Марелин» (Украина) и «Фитолизин» (Польша), применяемые для лечения фосфатного и оксалатного нефроуролитиаза, пиелонефрита, а также при профилактике рецидивов после самостоятельного отхождения почечных камней или их оперативного удаления, и «Простанорм» (Российская Федерация), рекомендованного в качестве средства с противовоспалительным эффектом для нормализации диуреза и лечения хронического неспецифического простатита у взрослых. Комплексный фармакогностический анализ травы золотарника канадского позволит установить диагностические показатели качества сырья, а выделенные индивидуальные соединения по результатам исследования их биологической активности могут рассматриваться в качестве потенциальных лекарственных молекул с прогнозируемой фармакологической активностью.

Таким образом, диссертационное исследование Сулоева Ивана Сергеевича на тему: «Фармакогностическое изучение травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) как перспективного источника природных соединений с прогнозируемой фармакологической активностью» является актуальным.

Соответствие содержания диссертационной работы паспорту научной специальности.

Научные положения работы соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 6 – изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений,

разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе исследования Сулоевым И.С. была уточнена схема и разработана методика выделения индивидуальных соединений из травы золотарника канадского. Впервые из травы *S. canadensis* методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии были выделены в чистом виде четыре вторичных метаболита. Актуализирована и экспериментально обоснована методика количественного определения суммы флавоноидов в траве золотарника канадского, а также впервые изучено распределение флавоноидов в различных органах надземной части растения. Уточнено и дополнено морфологическое описание для отдельных органов и частей золотарника канадского и уточнены микроскопические диагностические признаки травы *S. canadensis*. Впервые был проведён сравнительный эксперимент по исследованию диуретической активности экстракта травы золотарника канадского и его двух основных компонентов – рутина и кверцетина.

Впервые проведён компьютерный прогноз вероятного спектра фармакологической активности индивидуальных веществ, выделенных из травы золотарника канадского, указывающий на перспективность изучения возможности применения этих соединений в качестве субстанций с гипогликемическим и антимуtagenным действием.

Теоретическая и практическая значимость работы

Уточнённая методика выделения индивидуальных веществ из травы *Solidago canadensis* позволяеткратно снизить потери выделяемых компонентов за счёт уменьшения количества стадий процесса выделения. Данная методика применима для создания промышленных регламентов получения фармацевтических субстанций из растительного сырья.

Результаты исследования по выделению индивидуальных соединений из травы золотарника канадского и изучению их фармакологической активности методами *in vivo* и *in silico* позволяют рассматривать выделенные фитоконпоненты в качестве потенциальных лекарственных молекул.

Усовершенствованная методика количественного определения суммы флавоноидов, установленные параметры сырья для заготовки и диагностические микроскопические признаки сырья могут быть использованы для внесения дополнений в проект ФС «Золотарника канадского трава – *Solidaginis canadensis herba*».

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы Сулоева Ивана Сергеевича несомненны. Результаты исследовательской работы внедрены в производственный процесс АО «Фармпроект» (акт внедрения от 28.11.2022). Методика выделения индивидуальных соединений растительного происхождения – потенциальных фармакологических субстанций, относящихся к классам флавоноидов (производных кверцетина) была внедрена в учебный процесс (акт внедрения от 01.12.2022) и научно-исследовательский процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 02.12.2022).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций обусловлена соответствием используемых методов поставленным задачам с учётом особенностей изучаемого объекта, воспроизводимостью полученных результатов и применением методов статистической обработки данных.

Основные положения работы изложены на следующих конференциях:

- Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, СПХФА, 2017-2019 гг);
- Международный конгресс «Фитофарм» (Грац (Австрия) 2017), (Хорген (Швейцария) 2018), (Санкт-Петербург (Россия) 2019);

- Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, СПХФА, 2017);
- IV Российско-Финский симпозиум «Опыт сотрудничества ВУЗов и фармацевтических компаний по созданию новых лекарственных препаратов» (Санкт-Петербург, 2017);
- V Российско-Финский симпозиум «Технологии будущего и основные направления создания новых лекарственных препаратов» (Турку (Финляндия), 2018);
- IV Международная научно-методическая конференция «Гаммермановские чтения» (Санкт-Петербург, СПХФУ, 2019).

По теме диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, включая 1 статью в журнале Scopus, 1 статью в журнале Web of Science и 2 статьи в журналах перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации, рекомендованного ВАК Минобрнауки России.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, выводов и заключений

Диссертационная работа Сулоева Ивана Сергеевича имеет традиционную структуру и состоит из введения, 8 глав (обзора литературы, материалов и методов, а также 6 глав), заключения, приложения, списка сокращений и списка литературы, включающего 93 источника, из них 51 на иностранных языках. Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 рисунками и 30 таблицами

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна, отражены теоретическая и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведён обзор литературных данных, в котором представлено краткое ботаническое описание и положение в систематике золотарника канадского, его распространение, местообитание и

морфологические особенности, проанализированы данные исследований химического состава золотарника канадского и имеющиеся сведения о фармакологической активности и применении золотарника канадского в медицине.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» посвящена характеристике растительного сырья, реактивов, сорбентов, оборудования, методов и методик анализа, использованных в диссертационной работе.

В третьей главе представлены результаты общего фитохимического и товароведческого анализа четырёх образцов травы золотарника канадского на основные группы биологически активных веществ, три из которых были собраны в питомнике лекарственных растений СПХФУ, а один – в окрестностях г. Прага (Чехия).

В четвёртой главе содержатся данные об исследовании компонентного состава 80% спиртового извлечения из травы золотарника канадского хроматографическими методами. По результатам комплексного анализа было установлено, что бутанольная фракция является наиболее оптимальной для выделения фенольных соединений в чистом виде. Методы бумажной, тонкослойной, высокоэффективной тонкослойной хроматографии подтвердили литературные данные о наличии в траве золотарника канадского изокверцитрина, кемпферол-3-галактозида, рутина, нарциссина и кемпферол-3-рутинозида.

Пятая глава посвящена описанию этапов выделения индивидуальных веществ: разделению и очистке бутанольной фракции методом открытой колоночной хроматографии на сорбенте Sephadex LH-20 с последующим использованием препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Методом ВЭЖХ-УФ подтверждалась степень чистоты выделенных соединений. Определение структуры проводилось с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Шестая глава посвящена вопросам стандартизации, уточнения и валидации методики количественного определения флавоноидов в траве

золотарника канадского. Подобранные условия экстракции флавоноидов из сырья позволяют достичь высокого выхода целевой группы веществ.

В седьмой главе проводилось морфологическое и анатомо-диагностическое изучение травы золотарника канадского. В процессе исследования гербарных образцов цветоносных побегов золотарника канадского с использованием светового и сканирующего микроскопов были значительно расширены и дополнены особенности листьев, стеблей, листочков обвёртки, цветков и семян этого вида. По результатам проведённого исследования были выявлены характерные микроскопические признаки, часть из которых (Т-образные волоски у листьев, бичевидные волоски у листьев, стеблей и листочков обвёртки, вместилища схизогенного типа, папиллы и желёзки на эпидерме гинцея ложноязычкового цветка) были обнаружены впервые. Описанные микроскопические признаки могут являться диагностическими для подтверждения подлинности сырья.

Восьмая глава диссертации посвящена сравнительному исследованию диуретической активности экстракта золотарника канадского и его отдельных компонентов, а также прогнозу фармакологической активности основных вторичных метаболитов, выделенных из травы золотарника канадского, с использованием компьютерной программы PASS. По результатам проведённого эксперимента *in vivo* было выявлено, что диуретический эффект водного экстракта золотарника канадского напрямую не связан с входящими в его состав мажорными компонентами (рутин и кверцетин), а опосредован другими входящими в его состав действующими веществами.

Компьютерный прогноз фармакологической активности выделенных из травы золотарника канадского фенольных соединений осуществлялся на основе анализа взаимосвязей «структура-активность». По результатам прогноза был установлен широкий спектр фармакологических эффектов, среди которых спазмолитический, вазодилаторный, антиоксидантный и кардиопротекторный являются известными для экстракта золотарника канадского и прогнозируемыми с высокой долей вероятности.

Гипогликемическая и антимуtagenная активности, прогнозируемые с высокой долей вероятности для выделенных индивидуальных соединений и ранее не описанные в литературе применительно к экстракту золотарника канадского, являются перспективными для дальнейшего изучения.

В заключении представлены выводы, отражающие основные результаты исследования. Сделанные выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Приложение включает акты внедрения результатов работы.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Основные результаты диссертационной работы Сулоева Ивана Сергеевича, посвященные выделению индивидуальных веществ из травы золотарника канадского, а также прогнозу биологической активности выделенных вторичных метаболитов, могут быть внедрены в практическую работу Центров сертификации и контроля качества лекарственных средств, фармацевтических предприятий и организаций, занимающихся научными исследованиями в области стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащих флавоноиды и другие биологически активные соединения, и создания лекарственных средств на их основе.

Основные положения, выдвинутые автором диссертационной работы, позволяют рассмотреть мажорные вторичные метаболиты травы *S. canadensis*, в частности, и траву *S. canadensis* в целом, как перспективные фармацевтические субстанции и потенциальное лекарственное растительное сырьё соответственно.

Усовершенствованная методика количественного определения суммы флавоноидов, установленные параметры травы золотарника канадского для заготовки, а также дополнительные морфологические и анатомические данные по строению листьев, стеблей, листочков обвёртки цветков и семян для идентификации сырья позволяют рекомендовать внести дополнения в проект ФС «Золотарника канадского трава – *Solidaginis canadensis herba*».

Конкретное личное участие автора в получении результатов диссертации заключаются в том, что автор осуществил выбор научного направления, сформулировал цель и задачи исследования, обосновал рациональный выбор их реализации, лично провёл исследования согласно поставленной цели и осуществил дальнейший комплексный анализ полученных результатов.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В ходе работы Сулоев И.С. применил новейшие методики и использовал высокотехнологичное аналитическое оборудование, включая жидкостной хроматограф, масс-спектрометр и др. Полученные результаты актуальны и могут быть внедрены в практическое использование. Достоверность экспериментальных данных несомненна и подтверждается повторностью эксперимента и корректной интерпретацией результатов с учетом литературных данных.

Отмечая актуальность, научную и практическую значимость диссертационной работы Сулоева Ивана Сергеевича, следует обозначить некоторые замечания и вопросы:

1. Для исследования использовались образцы травы золотарника канадского, заготовленные в питомнике лекарственных растений СПХФУ, а также образец, заготовленный в Чехии. Почему автором не использовались в анализе образцы сырья от одичавших растений и имеют ли такие образцы сырьевое значение.
2. Чем обусловлен выбор концентрации спирта этилового на этапе получения извлечения из исследуемого сырья»
3. Поясните, какие стандартные образцы использовались в Вашем исследовании?

Данные замечания и вопросы носят уточняющий характер, не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Сулоева Ивана Сергеевича.

Заключение

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.

Отзыв на диссертационную работу Сулоева Ивана Сергеевича «Фармакогностическое изучение травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) как перспективного источника природных соединений с

прогнозируемой фармакологической активностью», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, обсужден и одобрен на заседании кафедры химии Института Фармации им. А.П. Нелюбина федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 24 апреля 2023 г. (протокол № 6).

Заведующий кафедрой химии
Института Фармации им. А.П. Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

доктор фармацевтических наук
(15.00.02 фармацевтическая химия
и фармакогнозия), профессор

Нестерова Ольга Владимировна

119991 г. Москва, Измайловский бульвар дом 8, строение 1
+7(499) 367-18-36,
nesterova_o_v@staff.sechenov.ru,

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Нестеровой О.В.
подтверждаю:

