

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Сулоева Ивана Сергеевича

«Фармакогностическое изучение травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) как перспективного источника природных соединений с прогнозируемой фармакологической активностью», представленную 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 (фармацевтические науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Лекарственные растения являются источниками биологически активных веществ, находящих широкое применение в медицине. Сочетая в себе широту терапевтического действия с отсутствием значительных побочных эффектов и противопоказаний, растения остаются незаменимыми источниками получения целого ряда лекарственных препаратов. В связи с этим вопросы стандартизации лекарственного растительного сырья и поиска источников новых молекул – фитофармацевтических субстанций остаются важными для современной науки.

Золотарник канадский имеет богатую ресурсную базу на территории России и уже используется как в официальной, так и в народной медицине для лечения заболеваний мочеполовой системы. Однако отсутствие актуальной нормативной документации, отражающей современные подходы к стандартизации используемой для получения экстракта травы золотарника, и разрозненность сведений о химическом составе данного растения позволяет рассматривать его в качестве объекта для комплексного и детального изучения. Это объясняет актуальность проводимых исследований в диссертационной работе Сулоева Ивана Сергеевича.

Целью диссертационной работы Сулоева И.С. является проведение фармакогностического анализа травы золотарника канадского с использованием современных физико-химических методов, а также стандартизация и обоснование перспективы использования травы золотарника канадского в качестве источника индивидуальных соединений с потенциальной фармакологической активностью.

Научная новизна исследования

В процессе выполнения диссертационного исследования Сулоев И.С. переработал и актуализировал методику количественного определения флавоноидов, определив оптимальные параметры сырья для заготовки и требования к его экстракции для достижения максимального выхода целевой группы веществ. Автор усовершенствовал методику выделения индивидуальных веществ применительно к рассматриваемому объекту, что позволило ему выделить и идентифицировать из надземной части золотарника канадского 4 вторичных метаболита.

Сулоев И.С. провёл товароведческий анализ и общий фитохимический анализ для нескольких образцов травы золотарника канадского, сравнил качественный состав сырья и изучив распределение флавоноидов по различным органам и частям растения.

Автор подтвердил имеющиеся и впервые выявил ряд новых микроскопических диагностических признаков, что позволяет упростить идентификацию золотарника канадского среди других видов золотарника и актуализировать требования к стандартизации сырья данного объекта.

Сулоев И.С. изучил диуретическую активность экстракта травы золотарника, а также рутина и кверцетина, входящих в состав данного экстракта, экспериментально показав вторичный вклад данных соединений в диурез опытных животных. Впервые выполненный компьютерный прогноз для выделенных индивидуальных соединений позволил значительным образом расширить понимание в подходах к их использованию в фармации.

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.

Значимость результатов диссертационной работы для науки и практики

Практическая значимость диссертационной работы заключается в поиске новых природных источников биологически активных молекул и выделении индивидуальных соединений с использованием разработанных методик.

Уточнённые и дополненные диагностические признаки надземных органов золотарника могут быть использованы для актуализации нормативной документации на траву золотарника канадского.

Проведенный товароведческий и общий фитохимический анализ травы золотарника канадского с определением оптимальных параметров сырья и распределения флавоноидов по органам и частям растения, является ценной информацией с точки зрения её дальнейшего использования для обоснования условий заготовки данного объекта в промышленных целях и для дальнейших исследований в области фармакологии.

Подобранные условия для выделения индивидуальных веществ и методика выделения могут быть использованы на фармацевтических предприятиях при разработке подходов к получению новых фитофармацевтических субстанций. Выделенные в чистом виде и идентифицированные вторичные метаболиты могут рассматриваться в качестве стандартных образцов для подтверждения подлинности и доброкачественности сырья золотарника канадского.

Результаты фармакологических исследований могут быть использованы при целевом создании новых отечественных препаратов из травы золотарника канадского с диуретическим и спазмолитическим действием.

Некоторые результаты выполненной работы, в частности, методика выделения индивидуальных соединений растительного происхождения – потенциальных фармакологических субстанций, относящихся к классам флавоноидов (производных кверцетина) внедрена в учебный (акт от 01 декабря 2022 г.), 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.).

Личный вклад автора

Вклад Сулоева Ивана Сергеевича в исследование золотарника канадского является определяющим и заключается в личном участии в сборе, определении и паспортизации сырья, постановке цели и задач, сборе и анализе литературных данных, планировании и выполнении экспериментальных работ, обработке и воспроизведению полученных результатов.

Степень достоверности полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций обусловлена их воспроизводимостью, использованием современных физико-химических методов анализа и оборудования, корреляцией с литературными данными, а также применением в работе методов статистической обработки данных.

По теме диссертационной работы Сулоева И.С. опубликовано 12 работ, среди которых 1 статья в журнале Scopus, 1 статья в журнале Web of Science и 2 статьи в журналах перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Основные положения и тезисы изложены на всероссийских и международных конференциях и симпозиумах.

Содержание диссертационной работы

Диссертация Сулоева И.С. изложена на 136 страницах машинописного текста (132 страницы основного текста) и включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», 6 глав экспериментальных исследований, заключение, список литературы из 93 источников (из них 51

на иностранных языках), а также приложение. Материалы исследования представлены 39 рисунками и 30 таблицами.

Во введении представлена актуальность темы исследования, обозначены цель и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Обосновано соответствие диссертации пунктам паспорта научной специальности, приведены сведения о внедрении экспериментальных результатов и личном вкладе автора.

Первая глава посвящена литературному обзору по теме диссертационной работы и содержит информацию о распространении, систематической и ботанической характеристике, химическом составе и применении в официальной и народной медицине золотарника канадского, а также сравнении морфолого-анатомических особенностей некоторых представителей рода *Solidago*.

Вторая глава содержит информацию об объекте исследования, используемых реактивах, сорбентах, приборах и методах.

В третьей главе изложены результаты товароведческого и общего фитохимического анализа 4 образцов травы золотарника канадского. Для каждого из образцов сырья были проведены испытания на основные группы биологически активных веществ и определены основные товароведческие показатели.

В четвертой главе отражены данные по анализу 80% этанольного экстракта из травы золотарника канадского хроматографическими методами. Результаты исследования позволили установить бутанольную фракцию в качестве целевой для выделения индивидуальных веществ и предположить содержание в ней ряда веществ, относящихся к группе флавонолов и их 3-О-гликозидов.

В пятой главе представлены результаты по выделению в чистом виде 4 вторичных метаболитов (рутина, кверцетина, нарциссина и кверцетин-3-О-β-D-6''-ацетилглюкопиранозида) из ранее полученной и наработанной бутанольной фракции золотарника канадского с применением открытой колоночной хроматографии и препаративной высокоэффективной

жидкостной хроматографии. Химическая структура выделенных соединений была установлена методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Шестая глава диссертационного исследования посвящена вопросам стандартизации и обоснования параметров для заготовки и экстракции травы золотарника канадского. Для количественного определения флавоноидов рекомендуется использовать метод дифференциальной спектрофотометрии. Подобранные условия позволяют достичь наибольшего выхода флавоноидов, а валидация усовершенствованной применительно к изучаемому растительному объекту методики количественного определения подтверждает возможность её применения в фитохимическом анализе травы золотарника канадского.

В седьмой главе золотарник канадский рассматривается в качестве объекта морфологического и анатомо-диагностического изучения. При исследовании образцов цветоносных побегов с использованием светового и сканирующего электронного микроскопов были подтверждены ранее изученные и идентифицированы новые диагностические признаки для наземных органов данного вида.

Восьмая глава диссертации состоит из двух частей. В первой части анализируется вклад двух мажорных компонентов суммарного экстракта золотарника канадского (рутина и кверцетина) в диуретический эффект, проявляемый в эксперименте *in vivo*. Вторая часть содержит данные по компьютерному прогнозу спектра фармакологической активности применительно к ранее выделенным из экстракта золотарника индивидуальным соединениям.

В заключении представлены выводы, соотносящиеся с ранее поставленными целью и задачами диссертационного исследования, а также содержатся рекомендации по использованию полученных результатов в науке.

Приложение включает акты внедрения результатов диссертационной работы.

Содержание автореферата полностью соответствует диссертации и отражает основные положения и выводы.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Результаты исследований, полученные в ходе выполнения настоящей диссертационной работы, рекомендованы к использованию для дополнения проекта ФС «Золотарника канадского трава – *Solidaginis canadensis herba*», а также для разработки промышленных регламентов получения индивидуальных веществ из растительного сырья. Кроме того, сформирована теоретическая основа для последующего изучения лекарственного растительного сырья как источника биологически активных веществ.

Достоинства и недостатки в оформлении и содержании диссертационной работы

Диссертационная работа Сулоева Ивана Сергеевича выполнена на высоком уровне, обладает логичностью и структурированностью, содержит сведения, актуальные для фармацевтической науки. Стоит отметить грамотность и последовательность, а также научный стиль изложения материала.

При ознакомлении с содержанием работы возникли следующие вопросы:

1. В чем заключаются преимущества разработанной Вами методики количественного определения суммы флавоноидов в траве золотарника канадского по сравнению с методиками анализа, описанными в литературе?
2. Планируется ли включение уточненного числового показателя «Содержание суммы флавоноидов» в проект ФС «Золотарника канадского трава – *Solidaginis canadensis herba*»?
3. Какой стандартный образец целесообразно использовать для определения подлинности травы золотарника канадского в разделе «Определение основных групп биологически активных веществ» с использованием тонкослойной хроматографии?

4. Обращает на себя внимание информация о более высоком содержании суммы флавоноидов в листьях золотарника канадского (9,12 %) по сравнению с таковым показателем для цветков (7,80 %) (стр. 88, табл. 26). Интересно, имеются ли на этот счет сведения о содержании суммы флавоноидов в различных органах золотарника канадского, культивируемого в других регионах?
5. В таблице 15 (стр. 67), включающей данные ЯМР-спектроскопии для флавоноида SC1, целесообразным было бы указать характер сигнала протона Н-6' (дублет дублетов), как это сделано в таблицах 16 и 17.
6. В диссертации встречаются отдельные опечатки и стилистические погрешности (стр. 20, 69, 97 и др.).

Указанные замечания не снижают ценность выполненной работы и несут во многом рекомендательный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Диссертационная работа Сулоева Ивана Сергеевича «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 для современной фармацевтической науки задачи, состоящей в проведении фармакогностического анализа травы золотарника канадского с применением современных физико-химических методов, а также стандартизации и обосновании перспективы использования травы золотарника канадского в качестве источника индивидуальных соединений с потенциальной фармакологической активностью.

По актуальности темы, объёму и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов представленная диссертационная работа 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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор


_____ Куркин Владимир Александрович
« 20 » апреля 2023 г.

Адрес: 443099, Российская Федерация, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Телефон: + 7 (846) 374-10-04, доб. 4578, моб. +7 -927 -605-87 -97 .

E-mail : kurkinvladimir@yandex.ru

Подпись доктора фармацевтических наук, 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

20.04.2023 г.

И.Л. Давыдкин

