



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

Чапаевская ул., д. 89,
Самара, 443099
тел.: (846) 374-10-01
тел./факс: (846) 374-10-03

e-mail: info@samsmu.ru
сайт: samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

20.11.2024

№ 1130/40-23-5539

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО

СамГМУ Минздрава России,

лауреат премии Правительства РФ,

доктор медицинских наук,

профессор **И.Л. Давыдкин**



» ноября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Сурбеевой Елизаветы Сергеевны на тему: «Фитохимическое изучение ботанических форм *Apium graveolens* L. как сырьевого источника пищевых и фармацевтических продуктов», 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 Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)

Актуальность темы исследований

Растительное сырье остается перспективным источником биологически активных веществ (БАВ), которые могут использоваться в терапии и профилактике различных заболеваний. Сельскохозяйственные культуры выступают актуальными объектами исследования, в связи с тем, что они имеют значительную сырьевую базу и могут быть использованы не только по основному назначению, но и служить основой для разработок лекарственных препаратов. Так, например, морковь посевная, укроп пахучий, фенхель лекарственный, тмин обыкновенный, кориандр посевной, чернушка дамасская и другие традиционные пищевые культуры давно зарекомендовали себя в качестве лекарственных растений. В связи с этим, фитохимический скрининг пищевых культур является актуальным направлением фармакогностических исследований.

Применение сельдерея пахучего в медицинских целях обосновано его разнообразным фитохимическим составом, значительной и возобновляемой сырьевой

базой, а также популярностью среди потребителей и в народной медицине. Наличие на рынке значительного количества функциональных продуктов, содержащих сельдерей, обуславливает актуальность получения на его основе фитопрепаратов с доказанной эффективностью.

Таким образом, фитохимическое изучение разных видов сырья сельдерея и разработка фитосубстанций на его основе является актуальным направлением фармакогностических исследований, что подтверждает актуальность диссертационного исследования Сурбеевой Е.С.

Цель диссертационного исследования

Фитохимическое изучение корневой, черешковой и листовой форм *Apium graveolens* L. (с учетом сортового разнообразия) для оценки перспективности разработки фитосубстанций – компонентов лекарственных средств и специализированного питания – и формулирование концепции создания на их основе различных продуктов.

Научная новизна исследования

Проведен многовекторный скрининг разных форм сырья *Apium graveolens* L. (черешковой, корневой и листовой), включающий изучение минерального состава, соединений фенольной природы, в том числе кумаринов, полисахаридов, а также липофильных веществ. Результаты скрининга позволили позиционировать разные виды сырья сельдерея в качестве источников разных соединений в зависимости от выхода и качественного состава фракций. Автором доказано, что сельдерей корневой является оптимальным источником полисахаридов, листовой – веществ фенольной природы, а черешковый – липофильных соединений и подтвержден тезис об избирательном накоплении отдельных классов БАВ различными формами сельдерея.

Впервые методом ВЭЖХ изучены разные сорта сельдерея листового по содержанию хлорогеновой кислоты в сравнительном аспекте. Выбраны наиболее перспективные сорта для дальнейшего использования и формулирования рекомендаций организациям, культивирующим сельдерей.

Впервые проведены исследования биологической активности полученных автором водорастворимых полисахаридов (ВРПС) и пектиновых веществ (ПВ) корневого сельдерея на модели лептиндефицитных мышей – животных, страдающих ожирением и сахарным диабетом. Показано статистически значимое снижение массы тела и жировой ткани у животных, прижимающих пищевые волокна объекта исследования.

Впервые проведена прогностическая оценка фармакологической активности липофильных соединений, входящих в состав фракций сельдерея, с использованием PASS online.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы Сурбеевой Е.С. 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; и пункту 7 – Изучение биофармацевтических аспектов стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе; изучение влияния экологических факторов на химические и биологические свойства лекарственных растений; оценка экотоксикантов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных средствах

Теоретическая и практическая значимость работы

Автором представлены разработка и валидация, а также усовершенствование аналитических методик анализа растительного сырья на содержание кумаринов и гидроксикоричных кислот с использованием метода ВЭЖХ анализа. В частности, разработана и валидирована методика определения хлорогеновой кислоты, характеризующаяся быстрой пробоподготовкой и высокой разделительной способностью. Кроме того, предложены хроматографические условия для анализа кумаринов, которые позволяют в рамках одной методики проводить разделение, однозначную идентификацию и количественное определение 4 соединений одного класса.

Елизавета Сергеевна предложила оптимальные способы выделения и очистки полисахаридных фракций (ВРПС и ПВ), провела их стандартизацию и нормирование критериев качества. Для наиболее перспективных фракций корневой формы был разработан проект нормативной документации «Водорастворимые полисахариды и пектиновые вещества корнеплодов *Apium graveolens* L.», а также предложена концепция по дальнейшему использованию полученных фитосубстанций с выбором лекарственной формы, разработкой дизайна упаковки и изучением спроса.

Работа по выделению и изучению липофильных фракций нашла отражение в проекте нормативного документа «Липофильная фракция черешковой формы сельдерея пахучего» и в концепции разработки мягкой лекарственной формы на ее основе.

Для контроля качества исходного сырья автор предложил проекты фармакопейных статей «Сельдерея пахучего корнеплоды» и «Сельдерея пахучего черешковой разновидности трава».

Результаты диссертационного исследования нашли практическое и теоретическое применение в учебном процессе и научно-исследовательской деятельности фармацевтических факультетов (кафедр фармацевтической химии и фармакогнозии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета (акты внедрения от 24 июня 2024 г.), Школы фармации Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (акт внедрения от 06 декабря 2023 г.), Воронежского государственного университета (акт внедрения от 08 декабря 2023 г.)), а также используются в практической деятельности реальных предприятий (лаборатории Северо-Западного центра по контролю качества лекарственных средств (акт внедрения от 29 ноября 2023 г.) и ООО «Фитолеум» (акт внедрения от 7 декабря 2023 г.).

Личный вклад автора

Степень личного участия автора составляет не менее 90%. Все части диссертационного исследования, включая планирование и проведение эксперимента, обработку и интерпретацию полученных данных, подготовку публикаций, автором выполнены самостоятельно или при его непосредственном участии с научным руководителем и соавторами публикаций.

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

Достоверность данных подтверждается использованием современных физико-химических методов анализа, высокоточного и поверенного оборудования, а также проведением статистической обработки результатов химического и биологического экспериментов. Валидационные испытания методик количественного определения хлорогеновой кислоты и суммы кумаринов проводили в соответствии с ОФС.1.1.0012. Также к элементам достоверности можно отнести достаточные по объему выборки данных и использование аттестованных стандартных образцов.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация отличается целостностью и логичностью представления данных. Написана хорошим научным языком. Структура диссертации традиционна и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов эксперимента (3 главы), заключения, списка литературы и приложений (8 штук). Диссертационное исследование занимает 203 страницы печатного текста, включает 54 рисунка и 48 таблиц.

Во **введении** автором обоснована актуальность проведенных исследований, представлены цель и задачи эксперимента, научная, теоретическая и практическая значимость работы, личный вклад автора, апробация результатов.

В **первой главе** представлен обзор литературы, в котором растительные соединения рассматриваются как сырьевые источники специализированных пищевых продуктов и лекарственных средств. В том числе, подробно разобраны механизмы действия и эффекты отдельных соединений природного происхождения в отношении метаболических нарушений. Важно отметить, что рассмотренные группы БАВ и отдельные вещества коррелируют с фитохимическим составом сельдерея, который полноценно представлен вместе с ботанической характеристикой сырья и его ресурсной базой. Главу завершает обзор хроматографических методик для анализа разных групп БАВ, входящих в состав изучаемого сырья.

Во **второй главе** приведена характеристика объектов исследования – место произрастания, год заготовки, сорт. Приведены методики испытаний, используемое оборудование и реактивы. Представлены расчетные формулы и изучаемые валидационные параметры.

В **третьей главе** охарактеризованы результаты фитохимического анализа разных форм и сортов сырья сельдерея. Показано наличие различных макро- и микроэлементов, максимальное накопление которых характерно для листовой и корневой форм сырья. Изучен фенольный профиль ботанических форм сельдерея методами ВЭТСХ и УФ-спектрофотометрии, показана актуальность дальнейшего анализа сортовых преимуществ сельдерея листового. Проведено выделение, очистка и анализ структурных особенностей различных полисахаридов из корневой, черешковой и листовой форм сырья. Показано, что сельдерей корневой является оптимальным источником данных соединений. Представлены результаты скрининга липофильных фракций ботанических форм сельдерея методом ГХ/МС.

В **четвертой главе** приведены этапы разработки и валидационные испытания методик количественного ВЭЖХ-анализа хлорогеновой кислоты, апробированной на

разных сортах листовой формы сельдерея и суммы кумаринов, апробированной на разных формах сырья.

В пятой главе представлены результаты разработки фитосубстанций на основе наиболее перспективных фракций – ВРПС и ПВ корнеплодов сельдерея и липофильной фракции черешков. Предложены оптимальные способы выделения субстанций, нормирование их показателей качества и концепции разработки на их основе готовых продуктов – порошка для приготовления коктейля для регуляции метаболизма и эмульгеля для лечения кожных атопических заболеваний.

В заключении обобщены основные результаты работы.

Приложения включают иллюстрационный материал, пул валидационных данных (валидационный отчет), а также нормативные документы и акты внедрения

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Достоинством работы является ее системность и комплексный подход к изучению разного вида сырья перспективной пищевой культуры *Apium graveolens* L. Автором предложены фитосубстанции – компоненты для лекарственного средства и пищевого продукта. Автором в полной мере выполнены поставленные задачи.

В целом выполненное исследование оценивается положительно, однако при рассмотрении работы Сурбеевой Е.С. возникли следующие вопросы и замечания:

1. На мой взгляд, таблица 2 обзора литературы могла бы быть вынесена в Приложение диссертационной работы.
2. При описании методики количественного определения суммы флавоноидов в листьях сельдерея пахучего было бы удобнее для восприятия приведение полного описания приготовления стандартного образца апигенина с указанием навески и объема растворителя, то есть так, как принято в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания.
3. Хотелось бы уточнить, исследовался ли флавоноидный состав образцов сырья сельдерея пахучего методом ВЭТСХ.
4. По какой причине в раздел «Определение основных групп биологически активных веществ» проекта фармакопейной статьи «Сельдерея пахучего черешковой разновидности трава» не включен метод ТСХ (стр. 201)?
5. Почему отдано предпочтение подходу, предусматривающего определение суммы фталидов (в пересчете на сенкиунолид А), а не хлорогеновой кислоты

методом ВЭЖХ в сырье «Сельдерея пахучего черешковой разновидности трава» (стр. 202).

6. В тексте диссертации встречаются отдельные опечатки и стилистические погрешности.

Сделанные замечания не носят принципиального характера, вопросы, в большинстве своем, дискуссионны. Озвученные замечания и вопросы не снижают ценности проведенных исследований, и не влияют на положительную оценку работы.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы для контроля качества растительного сырья и в рутинном анализе сельдерея пахучего испытательными лабораториями и ОКК промышленных предприятий. После процедуры верификации возможно применение данных методик к другим растительным объектам для оценки содержания кумаринов и гидроксикоричных кислот.

Методики выделения и проекты НД фитосубстанций сельдерея пахучего могут быть использованы при разработке лекарственных средств на его основе. ВРПС и ПВ корнеплодов сельдерея могут быть использованы для создания различных продуктов, используемых в профилактике и терапии таких социально значимых заболеваний, как ожирение и метаболический синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа **Сурбеевой Елизаветы Сергеевны** на тему: «Фитохимическое изучение ботанических форм *Apium graveolens* L. как сырьевого источника пищевых и фармацевтических продуктов» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

В диссертации решена важная фитохимическая задача по системному изучению сырья сельдерея пахучего (в т.ч.е его сортовых преимуществ), разработке современных методик анализа, а также расширению ассортимента отечественных фитосубстанций с доказанной эффективностью.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа **Сурбеевой Елизаветы Сергеевны** 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 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Сурбеева Елизавета Сергеевна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Сурбеевой Елизаветы Сергеевны заслушан и обсужден на заседании кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 20 ноября 2024 г.).

Заведующий кафедры фармакогнозии с
ботаникой и основами фитотерапии
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
доктор фармацевтических наук (15.00.02. –
фармацевтическая химия и фармакогнозия),
профессор



Куркин Владимир Александрович

« 20 » ноября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 443099, Российская Федерация, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Телефон: + 7 (846) 374-10-01, e-mail: info@samsmu.ru

Подпись Куркина Владимира Александровича заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук,

профессор

« 20 » ноября 2024 г.



Борисова Ольга Вячеславовна