

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и
инновационному развитию федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Курский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской
Федерации
доктор медицинских наук, профессор



В.А. Липатов

2022

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Сайбель Ольги Леонидовны на тему: «Комплексное использование растений при разработке лекарственных средств и продуктов пищевого назначения», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук в диссертационный совет 99.0.045.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по специальности 3.4.2 – «фармацевтическая химия, фармакогнозия»

Актуальность темы

В рамках выполнения действующих приказов, положений и в соответствии со стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и планом ее реализации признана необходимость совершенствования системы лекарственного обеспечения населения путем решения проблемы развития отечественной фармацевтической промышленности и создания инновационных лекарственных средств для медицинского применения.

Как известно, лекарственные препараты растительного происхождения не утратили своего значения в терапии многих заболеваний и в настоящее время. При этом одним из приоритетных направлений в создании лекарственных средств является рациональное использование растений за счет ресурсосберегающих технологий их переработки. Применение такого подхода позволяет получать стандартизованные продукты со стабильными показателями качества, предназначенные для использования в профилактических и лечебных целях. Таким образом, изучение новых видов растений и разработка на их основе современных лекарственных средств и функциональных продуктов для

профилактики заболеваний являются перспективными направлениями фармацевтической науки и практического здравоохранения.

В связи с этим, диссертационная работа Сайбель Ольги Леонидовны, посвященная теоретическому обоснованию и экспериментальному подтверждению перспективы комплексного использования некоторых видов растений семейства Астровых как источников новых лекарственных средств и функциональных пищевых продуктов, является актуальной.

Научная новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций

На основе информационно-аналитического исследования и проведенных работ диссертантом разработана и предложена концептуальная схема разработки лекарственных средств на основе комплексного использования растительного сырья, заключающаяся в поэтапном алгоритме действий. Реализация методологии осуществлена путём безотходной переработки цикория обыкновенного и топинамбура, результатом которой явились новые фармацевтические субстанции иммуномодулирующего, гепатопротекторного действия и функциональные продукты пищевого назначения.

С использованием метода ВЭЖХ-УФ-МС/МС определен состав фенольного комплекса травы дикорастущего и листьев культивируемого цикория обыкновенного. При этом установлено, что в траве дикорастущих растений оксикумарины (эскулетин и цикориин) являются одними из доминирующих, тогда как в листьях культивируемых растений данные соединения обнаруживаются в следовых количествах. Качественный состав гидроксикоричных кислот и флавоноидов дикорастущих растений по сравнению с культивируемыми характеризуется большим разнообразием. Особенностью распределения фенольных соединений в растении является то, что оксикумарины локализируются преимущественно в цветках, а гидроксикоричные кислоты – в листьях. Изучена динамика накопления фенольных соединений в зависимости от фазы вегетации и места произрастания указанных видов.

По результатам фракционирования и скрининга установлено, что основной группой БАВ, определяющей фармакологическую активность экстрактов травы и листьев цикория обыкновенного, являются фенольные соединения. В связи с этим, предложено проводить стандартизацию сырья указанных видов по данной группе веществ.

На основании проведенных исследований травы топинамбура показана возможность её использования для получения экстракта сухого иммуномодулирующего действия.

Автором разработан и предложен способ получения экстракта сухого из травы дикорастущего цикория обыкновенного, обладающего гепатопротекторным действием, обусловленным наличием фенольных соединений.

Соискателем впервые предложен унифицированный способ получения из листьев цикория обыкновенного и топинамбура цикориевой и хлорогеновой

кислот, заключающийся в экстракции указанного растительного сырья, очистке, хроматографическом разделении целевой фракции на колонках с полиамидом, последующей рехроматографии на колонках с силикагелем и кристаллизации индивидуальных соединений. Полученные таким способом цикориевая и хлорогеновая кислоты могут быть использованы в качестве стандартных образцов в методиках подтверждения подлинности и количественного определения фенольных соединений в изучаемых объектах.

Результаты проведенных исследований вносят существенный вклад в разработку новых лекарственных средств растительного происхождения в рамках импортозамещения и могут служить новым подходом в создании ресурсосберегающих технологий получения новых фармацевтических субстанций целенаправленного фармакологического действия, а также функциональных продуктов. В работе доказана возможность использования вторичного сырья для создания отечественных лекарственных средств, доступных широким слоям населения.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Предложенная Сайбель О.Л. концептуальная схема разработки лекарственных средств на основе цикория обыкновенного и топинамбура позволяет рекомендовать её для ресурсосберегающей комплексной переработки растений. Полученные в ходе исследований результаты дополняют информационный массив данных по составу, содержанию, распределению и динамике накопления БАВ в надземной и подземной частях цикория обыкновенного и траве топинамбура. Значимость работы также заключается в использовании результатов исследований в работе ФБУЗ ДЗ г. Москвы «Центр лекарственного обеспечения и контроля качества лекарственных средств», в учебном процессе и научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», а также в работе ООО «Травы Башкирии», государственного предприятия «Бурят-Фармация» Минздрава Республики Бурятия.

На основании полученных данных оформлены проекты фармакопейных статей «Цикория обыкновенного трава» (направлен на рассмотрение в ФГБУ НЦЭСМП МЗ России (Исх.№ 43314/139 от 17.08.2021 г.), «Цикория обыкновенного листа», «Топинамбура трава»; технические условия ТУ 72.19.30-001-04868244-2018 «Цикориевая кислота – стандартный образец», ТУ 72.19.30-004-04868244-2021 «Хлорогеновая кислота – стандартный образец».

По результатам балансовых загрузок составлены и утверждены Лабораторный регламент ЛР-02468244-04-2021 на производство фармацевтической субстанции «Цикория обыкновенного травы экстракт сухой», ЛР-02468244-05-2021 на производство фармацевтической субстанции «Топинамбура травы экстракт сухой». Получена декларация о соответствии пищевых продуктов на основе травы цикория обыкновенного и травы

топинамбура требованиям Евразийского экономического союза за № ЕАЭС N RU Д-RU.РА01.В.55681/21 от 28.06.2021 г.

Рекомендации по использованию полученных результатов

Проведенные Сайбель О.Л. исследования по использованию комплексной переработки растений позволяет разрабатывать рациональные экономически целесообразные технологии, обеспечивающие получение фармацевтических субстанций и создание на их основе современных лекарственных препаратов. Результаты проведенных исследований позволяют расширить ассортимент лекарственного растительного сырья для получения доступных широким слоям населения отечественных лекарственных средств иммуномодулирующего и гепатопротекторного действия. Материалы диссертационной работы могут быть включены в учебный процесс для студентов и аспирантов, обучающихся по специальности фармацевтического профиля.

Связь работ с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР по теме № FNSZ-2019-0010 «Поиск активных фракций природных соединений, разработка способов их получения из растительного сырья, методик стандартизации и создание на их основе современных лекарственных форм» (Регистрационный номер АААА-А20-117080910129-7).

Структура и оформление диссертации

Диссертационная работа изложена на 248 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 5 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 278 источников, в том числе 212 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 81 рисунком и 47 таблицами.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе обобщены данные по вопросам комплексного использования лекарственных и пищевых растений, представлены сведения о ботанической характеристике, химическом составе и фармакологических свойствах цикория обыкновенного и топинамбура, освещены современные аспекты проведения фитохимических исследований растений.

Вторая глава включает данные об объектах исследования, характеристике методов качественного и количественного анализа, используемого оборудования.

Третья глава посвящена обоснованию предлагаемой концептуальной схемы разработки новых лекарственных средств и функциональных пищевых продуктов на основе комплексного использования растений.

В четвертой главе представлены материалы по определению качественного состава и содержания вторичных метаболитов травы, листьев и корней цикория

обыкновенного дикорастущих и культивируемых форм; оценке динамики их накопления в растении; фармакогностическому изучению исследуемых видов сырья, разработке и валидации методик стандартизации.

В пятой главе изложены результаты фитохимического изучения травы топинамбура, описания морфологических и анатомических признаков сырья, определения показателей качества и разработке аналитических методик.

Шестая глава содержит описание схемы получения стандартных образцов цикориевой и хлорогеновой кислот и показателей их качества.

В седьмой главе изложены результаты исследований по обоснованию выбора оптимальных условий экстракции и разработке технологий комплексной переработки травы и корней цикория обыкновенного, а также травы топинамбура.

В Заключение приведены обобщение и обсуждение полученных результатов и обозначены перспективы их использования.

Диссертационная работа завершается общими выводами и списком литературы. В приложении включены материалы внедрения и заключения по фармакологическим и токсикологическим исследованиям объектов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки), конкретно пунктам 2, 3, 6 паспорта специальности.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Соискателем выполнен большой объем экспериментальной работы с использованием современных физико-химических методов исследования, адекватных для решения поставленных задач. Достоверность результатов подтверждена проведением каждого эксперимента в нескольких повторностях на поверенном и аттестованном оборудовании, последующей статистической обработкой полученных данных. Теоретические положения работы основываются на анализе данных литературы, большая часть которых представлена зарубежными публикациями за последние 10 лет.

Диссертационная работа Сайбель О.Л. оформлена в соответствии с современными требованиями. Заключение и общие выводы логично вытекают из полученных данных и в достаточной степени аргументированы.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на региональных, всероссийских и международных научных конференциях. По результатам диссертации опубликованы 42 научные работы, в том числе 16 статей – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 монография, получен патент РФ.

Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует материалам диссертации.

В целом, положительно оценивая диссертационную работу Сайбель Ольги Леонидовны, считаем целесообразным высказать следующие замечания:

1. В результате анализа 41 образца травы дикорастущего цикория обыкновенного различных мест и времени заготовки было показано, что содержание фенольных соединений колеблется в среднем от 2 до 6 %. С чем, по Вашему мнению, могут быть связаны различия в накоплении данных соединений?
2. Какова, на Ваш взгляд, экономическая целесообразность использования сырья культивируемого цикория обыкновенного по сравнению с дикорастущими ресурсами?
3. Наряду с представленным материалом, обзор литературы можно было дополнить краткими сведениями о номенклатуре зарегистрированных в настоящее время лекарственных средств растительного происхождения гепатопротекторного и иммуномодулирующего действия.
4. По результатам фармакологических исследований было показано, что разработанный Вами экстракт травы цикория обыкновенного обладает иммуномодулирующим и гепатопротекторным действием. В свою очередь, данные литературы свидетельствуют о проявлении других видов активности вторичных метаболитов данного растения. Планируете ли Вы в дальнейшем продолжить исследования по изучению, например, антимикробной или противовирусной активности экстрактов цикория?
5. Среди исследованных культур топинамбура, растения какого сорта считаете наиболее перспективными для масштабирования в других регионах РФ для получения лекарственных средств и функциональных пищевых продуктов?
6. В Главе 2 «Материалы и методы» следовало указать марку и фирму производителя растворителей, использованных для проведения исследований методом ВЭЖХ.

Вышеуказанные замечания не снижают ценность данной работы и не влияют на её общую положительную оценку.

Заключение

Диссертационная работа Сайбель Ольги Леонидовны «Комплексное использование растений при разработке лекарственных средств и продуктов пищевого назначения», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – «фармацевтическая химия, фармакогнозия» является самостоятельно выполненной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармацевтической науки по разработке новых эффективных отечественных лекарственных средств и функциональных пищевых продуктов на основе комплексного использования растений. С помощью разработанных

ресурсосберегающих технологий переработки растительного сырья созданы фармацевтические субстанции и продукты пищевого назначения, предназначенные для профилактического и лечебного применения в целях увеличения продолжительности и повышения качества жизни населения РФ.

По актуальности, научно-методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа Сайбель Ольги Леонидовны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Отзыв на диссертационную работу заслушан и обсужден на заседании кафедры фармакогнозии и ботаники фармацевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 12 от «19» мая 2022 г.

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

Бубенчикова

Бубенчикова Валентина Николаевна

Подпись профессора В.Н. Бубенчиковой завершено
Начальник управления персоналом
и кадровой работы



Н.Н. Сорокина

« 31 » *мая* _____ 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3
Телефон: (4712) 58-81-37;
e-mail: kurskmed@mail.ru
сайт: www.kurskmed.com