



федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования

**«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

ул. К. Маркса, 3, г. Курск, 305041,

тел./факс: (4712) 58-81-37

<https://kurskmed.com> e-mail: [kurskmed@mail.ru](mailto:kurskmed@mail.ru)

04.05.2022 № 135/865

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**«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 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-  
практической ценности диссертации *Рябова Николая Анатольевича* на тему  
«Фармакогностическое исследование дуба черешчатого (*Quercus robur* L.)»,  
представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических  
наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Актуальность темы.**

В реализации Стратегии лекарственного обеспечения в Российской Федерации растительным препаратам отводится значительная роль наряду с синтетическими препаратами. Благодаря своим уникальным свойствам, сырье лекарственных растений может использоваться для создания качественных препаратов, которые отвечают нормам безопасности, эффективности и, как правило, не имеют токсичности, значительных побочных эффектов и противопоказаний. Согласно данной Стратегии в современной фармации сегодня ведется работа по изучению новых видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) в качестве источника новых биологически активных веществ (БАВ), обуславливающих ценные фармакологические свойства. Диссертационная работа Рябова Н.А. актуальна, поскольку затрагивает важное направление современной фармации по изучению новых видов ЛРС, БАВ, фармакологических свойств растительных объектов, а также

|                                                                                                          |    |    |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|------|
| Лист №                                                                                                   | 13 | 25 | 2022 |
| "Самарский государственный медицинский университет"<br>Министерства здравоохранения Российской Федерации |    |    |      |
| Тел./факс: 8 (846) 333-29-76                                                                             |    |    |      |

включает в себя разработку методик стандартизации ЛРС и лекарственных растительных препаратов с использованием современных инструментальных методов.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, номер государственной регистрации темы АААА-А19-119051490148-7, наименование НИОКР – «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» от 14.05.2019).

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.**

Новизна результатов диссертационного исследования Рябова Н.А. заключаются в следующем:

1. Проведено исследование по выделению веществ из листьев дуба черешчатого методом адсорбционной колоночной хроматографии. С использованием методов тонкослойной хроматографии (ТСХ), УФ-спектрофотометрии,  $^1\text{H}$ -ЯМР-,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии установлена химическая структура выделенных веществ. Автором впервые из листьев дуба черешчатого выделены вещества 3-О- $\alpha$ -L-рамнопиранозид 3,5,7,4'-тетрагидрокси-3'-метоксифлавона и рамноза. Также впервые в РФ из листьев дуба черешчатого выделен астрагалин (3-О- $\beta$ -D-глюкопиранозид кемпферола), а также флавоноиды афзелин (3-О- $\alpha$ -L-рамнопиранозид 3,5,7,4'-тетрагидроксифлавона), кверцитрин (3-О- $\alpha$ -L-рамнопиранозид 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавона), изокверцитрин (3-О- $\beta$ -D-глюкопиранозид 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавона) и 3-О- $\beta$ -D-глюкопиранозид 3,5,7,4'-тетрагидрокси-3'-метоксифлавона.
2. Впервые проведен морфолого-анатомический анализ листьев и почек дуба черешчатого с использованием метода люминесцентного анализа, в ходе которого описаны основные диагностические признаки сырья, а также объяснена связь люминесценции тканей с содержанием основных БАВ.
3. Разработан экстракционный препарат «Дуба черешчатого листьев настойка» (экстрагент: 70 % спирт этиловый), для которого автором предложен способ стандартизации методом дифференциальной спектрофотометрии. Разработаны методики качественного и количественного анализа БАВ в листьях, почках и коре многолетней дуба черешчатого методами тонкослойной хроматографии и дифференциальной спектрофотометрии.
4. Автором проведена работа в направлении изучения фармакологической активности. В ходе изучения антимикробного действия для разработанного и запатентованного экстракционного препарата настойки листьев дуба

черешчатого, рекомендовано использовать в качестве экстрагента 70% спирт этиловый, поскольку при данной концентрации экстрагента отмечается задержка роста штаммов *P.aeruginosa* и *S. aureus* (разведение в 16 раз) и штаммов *E.coli* и *C. albicans* (разведение в 32 и 64 раза соответственно), что говорит о наличии выраженного антимикробного действия. В соответствии с государственными требованиями к безопасности, автором проведены подтверждающие данные о возможности использования экстракционного препарата «Дуба черешчатого листьев настойка» в медицинской практике, тем более, что доказана безопасность препарата на основе результатов изучения острой токсичности.

5. Автором впервые разработаны и запатентованы методики количественного анализа суммы флавоноидов в листьях и почках дуба черешчатого. Содержание суммы флавоноидов в листьях дуба в пересчете на стандартный образец (СО) рутина с использованием метода дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 412 нм находится в пределах от  $0,30 \pm 0,003$  % до  $1,63 \pm 0,005$ %.

Для почек дуба черешчатого разработана методика количественного анализа методом дифференциальной спектрофотометрии. Значение содержания суммы флавоноидов в пересчете на СО цинарозида при аналитической длине волны 400 нм находится в пределах от  $0,27 \pm 0,004$  % до  $0,44 \pm 0,02$  %.

6. Автором приводятся результаты исследования динамики накопления суммы флавоноидов в листьях дуба черешчатого. Отмечается максимальное содержание суммы флавоноидов в листьях дуба черешчатого в период с конца мая по начало июня. Максимальное содержание флавоноидов в пересчете на СО рутина составляет  $2,06 \pm 0,01$  % (в пересчете на рутин) и  $2,54 \pm 0,006$  % (в пересчете на астрагалин).

7. Результаты исследования диуретической активности подтверждают возможность использования выделенного из листьев дуба черешчатого вещества астрагалина в качестве креатининуретического средства.

8. Обоснованы пути дальнейшего использования коры многолетней дуба черешчатого в качестве источника дубильных веществ и флавоноидов.

9. Экспериментальные данные, полученные Рябовым Н.А. отражены в предложенном автором проекте фармакопейной статьи «Дуба черешчатого листья».

#### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.**

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему экспериментальных данных, полученных с применением современных методов микроскопического и люминесцентного анализа,

химических и физико-химических методов, таких как тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, УФ-, ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия. Также проведена корректная статистическая обработка полученных экспериментальных данных, основанная на принципах доказательной медицины.

Полученные выводы и практические рекомендации также достоверны, поскольку вытекают из самостоятельно полученных результатов фармакогностического исследования, выполненных с использованием современных инструментальных методов.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях: Международной научно-практической конференции «90 лет - от растения до лекарственного препарата: достижения и перспективы» (г. Москва, 10–11 июня 2021 г.); Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (г. Томск, 13-16 сентября 2021 г.); Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (г. Москва, 17–18 декабря 2020 г.); Международной научно-практической конференции «От растения до лекарственного препарата» (г. Москва, 04–05 июня 2020 г.); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (г. Витебск, 12–13 мая 2020 г.); Аспирантские чтения – 2020: научные исследования и инновации (г. Самара, 15 октября 2020 г.); Современные проблемы фармакогнозии (г. Самара, 28 октября 2019 г.); Молодые ученые: научные исследования и инновации (г. Самара, 10 октября 2019 г.); XII Всероссийская (86-я итоговая) студенческая научная конференция с международным участием "Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты" (г. Самара, 11 апреля 2018 г.); II Межвузовская научно-практическая конференция "Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы" (г. Самара, 07 октября 2017 г.); V научно-практическая конференция студентов и молодых ученых научно-образовательного медицинского кластера "Нижеволжский" "Физика и медицина: создавая будущее" (г. Самара, 10 декабря 2021 г.); Аспирантские чтения - 2021: Молодые ученые – медицине (Самара, 13–14 октября 2021 г.); Всероссийская Научно-практическая Онлайн-конференция с международным участием "Фармацевтическое образование СамГМУ. история, современность, перспективы", посвященная 50-летию фармацевтического образования СамГМУ (Самара, 26–27 октября 2021 г.).

По теме диссертации опубликована 18 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых ВАК научных изданиях, из которых 2 опубликованы в

журналах, входящих в базы цитирования *Scopus* и *WoS*, получен 1 патент РФ на изобретение № 2751189 (заявка № 2020133909) «Способ количественного определения суммы флавоноидов в листьях дуба черешчатого» и 2 справки на приоритет изобретения РФ № 2021131123 (W № 21066027 от 25.10.2021) «Способ получения настойки листьев дуба черешчатого, обладающей антимикробной активностью» и № 2021131121 (W № 21066025, от 25.10.2021) «Способ количественного определения суммы флавоноидов в почках дуба черешчатого».

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.**

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Результаты диссертационного исследования имеют научно-практическое и теоретическое значение для таких научных дисциплин как «Фармакогнозия» и «Фармацевтическая химия» и могут быть использованы в целях создания современных методов анализа и разработки актуальных подходов к стандартизации ЛРС, содержащего флавоноиды и дубильные вещества.

В ходе фармакогностического исследования дуба черешчатого был проведен морфолого-анатомический анализ листьев и почек дуба черешчатого и листьев его близкородственных видов (дуба скального, дуба летнего, *фастигиата*, дуба красного, дуба монгольского, дуба крупноплодного и дуба Мюллербурга) с использованием метода люминесцентного анализа. Разработаны методики стандартизации для предлагаемых новых видов ЛРС листьев и почек дуба черешчатого методом дифференциальной спектрофотометрии. Выполнена работа по изучению химического состава листьев дуба черешчатого методом адсорбционной колоночной хроматографии, в ходе проведения которой было выделено 7 веществ, преимущественно флавоноидной природы. Проведено исследование антимикробной активности водно-спиртовых извлечений и экстракционных препаратов на основе листьев, коры и почек дуба черешчатого на различных концентрациях спирта в отношении ряда значимых патогенных штаммов микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. Для выделенного вещества астрагалина выявлено выраженное кренинуретическое действие. Разработан и стандартизирован предлагаемый экстракционных растительный препарат «Дуба черешчатого листьев настойка» (экстрагент: 70% спирт этиловый), для которого доказана безопасность препарата на основе результатов изучения острой токсичности.

Результаты, полученные в ходе исследования были использованы в процессе разработки проекта фармакопейной статьи на новый вид ЛРС «Дуба черешчатого листа».

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов.**

Основные результаты диссертационной работы Рябова Н.А., а также практические рекомендации по стандартизации и предлагаемым методам анализа ЛРС, могут быть использованы в работе Центров сертификации и контроля качества лекарственных средств, фармацевтических предприятий и организаций, направления деятельности которых связаны с использованием ЛРС и БАВ в рамках стандартизации, контроля качества и разработки ЛРП.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе медицинских и фармацевтических высших учебных заведений России в курсах дисциплин «Фармакогнозия» и «Фармацевтическая химия».

Результаты фармакогностических исследований, полученные Рябовым Н.А. в ходе диссертационного исследования, внедрены в учебный и научный процесс ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедрах Института фармации: фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, химии Института фармации, фармацевтической технологии с курсом биотехнологий, управления и экономики фармации. Также полученные результаты внедрены в ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», ООО «Самарская фармацевтическая фабрика», ООО «Лекарь» и в производственном процессе ЗАО «Самаралектравы».

### **Замечания по диссертационной работе**

Несмотря на общую положительную оценку диссертационной работы, возникли следующие вопросы и замечания:

1. В процессе проведения исследования по изучению антимикробной активности для листьев дуба черешчатого предлагается использовать в качестве экстрагента 70 % спирт этиловый, однако, ранее Вами при разработке методики определения суммы флавоноидов в листьях дуба черешчатого в качестве оптимального экстрагента предлагается 80 % спирт этиловый? Связано ли антимикробное действие препарата с действием флавоноидов? Если да, то чем обоснован выбор именно 70 % спирта этилового для получения антимикробного препарата настойки листьев дуба черешчатого, если оптимальным экстрагентом для извлечения флавоноидов является 80 % этиловый спирт?

2. С какой целью в работе по изучению фитохимического состава и антимикробной активности образцов коры дуба черешчатого в качестве

экстрагента используется хлороформ? На диаграмме сравнения антимикробной активности стандартных образцов не приведены данные по антимикробному действию экстрагента хлороформа?

3. В процессе разработки методики количественного определения суммы флавоноидов в листьях дуба черешчатого, при проведении валидационной оценки методики, не приводятся результаты оценки воспроизводимости методики? Проводилась ли оценка данного параметра?

4. Почему в процессе проведения эксперимента по изучению динамики накопления Вами не использовались образцы листьев дуба черешчатого, собранных с объектов, выращенных в других регионах и субъектах? Объективны ли в этом случае полученные Вами данные?

5. В обзоре литературы Вами обсуждаются недостатки фармакопейной статьи по определению дубильных веществ в ЛРС. В чем преимущества предлагаемого Вами метода анализа дубильных веществ в сырье дуба черешчатого? Возможно ли использование предлагаемого Вами метода для анализа дубильных веществ в сырье других видов ЛРС?

6. В работе присутствуют ошибки, стилистические и грамматические неточности и опечатки. Например:

- В главе 2 (стр. 51) пропущены окончания в названиях видов рода *Quercus*.

- По ходу диссертации используются две концентрации спиртового раствора хлорида алюминия (3 % и 5 %), используемого Вами в работе в качестве комплексообразователя. Какая именно концентрация предлагается в конечном итоге?

- Объединены подразделы количественного определения суммы флавоноидов в почках и листьях дуба черешчатого (стр. 113), также пропущен данный подраздел в содержании.

- В выводах к главе 5 (пункт 1, стр. 145) нет уточнения для какого именно сырья приведены разработанные показатели количественной оценки суммы флавоноидов.

Приведенные замечания и вопросы носят уточняющий характер, и не снижают ценности выполненного диссертационного исследования.

### Заключение.

Диссертационная работа Рябова Николая Анатольевича «Фармакогностическое исследование дуба черешчатого (*Quercus robur* L.)», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельной является завершённой научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи в области фармацевтической химии и фармакогнозии по обоснованию

внедрения в медицинскую практику нового вида лекарственного растительного сырья «Дуба черешчатого листа», по выделению биологически активных веществ, изучению фармакологических свойств и разработке методик стандартизации сырья дуба черешчатого, обладает научной новизной, теоретической и практической ценностью.

Диссертационная работа Рябова Николая Анатольевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фармакогнозии и ботаники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от «07» апреля 2022 г.).

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



**Бубенчикова Валентина Николаевна**

Контактные данные:

305041, г. Курск. ул. К. Маркса, д. 3,

Тел.: +7 (4712)-58-07-39, [BubenchikovaVN@kursksmu.net](mailto:BubenchikovaVN@kursksmu.net)

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



**Н.Н. Сорокина**

«20» 04 2022 года

С отзывом ознакомлен

13.05.2022г.

