

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

главного научного сотрудника отдела химии природных соединений
федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и
ароматических растений», доктора фармацевтических наук, профессора РАН
Зилфикарова Ифрата Назимовича по диссертации Мубинова Артура
Рустемовича на тему: «Фармакогностическое исследование чернушки посевной
(*Nigella sativa* L.)», представленной на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия,
фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

В современной медицинской практике использование лекарственных препаратов растительного происхождения занимает важное место в лечении ряда хронических заболеваний. Преимущество биологически активных веществ (БАВ) из лекарственного растительного сырья (ЛРС) перед синтетическими аналогами часто связано с более мягким и комплексным терапевтическим действием на организм человека. Кроме лекарственных препаратов, большую популярность продолжают набирать биологически активные добавки (БАД), содержащие комплекс растительных БАВ, которые, как правило, сочетают в себе опыт традиционной медицины и питания разных народов, возможность коррекции состояний здоровья человека и относительно высокую безопасность при продолжительном приеме.

Одним из таких растительных объектов, издавна привлекающих к себе внимание отечественных и зарубежных исследователей, является чернушка посевная или черный тмин. Семена чернушки посевной (на Ближнем Востоке чаще всего применяется родственная ей чернушка дамасская) традиционно используются во многих культурах мира в качестве пряности, а также служат сырьем для получения ценного жирного масла, весьма популярного в ближневосточных странах пищевого продукта, обладающего некоторыми лечебными свойствами.

Другим источником природных БАВ, в частности, фенольного комплекса, является трава чернушки посевной. Проведенный автором критический анализ научной литературы показал отсутствие данных о фармакогностическом исследовании травы чернушки, как потенциального ЛРС. С целью комплексной переработки растения и дальнейшего рассмотрения травы чернушки посевной в качестве ЛРС, А.Р. Мубиновым было проведено исследование сразу в нескольких направлениях, которые включали в себя выявление диагностически

7	№ 1230/02-23-N31
листов	12 05 20 23
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	

значимых морфолого-анатомических признаков исследуемого растения, изучение химического состава ЛРС и строения БАВ, ответственных за фармакологические свойства, обоснование целесообразности использования в медицинской практике, решение вопросов стандартизации, разработка нормативной документации, регламентирующей качество травы чернушки посевной с учетом требований к современному фармацевтическому анализу.

Все изложенное указывает на обоснованность выбранного основного объекта и актуальность проведенного А.Р. Мубиновым диссертационного исследования.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором впервые проведено фармакогностическое изучение травы чернушки посевной, культивируемой на территории Российской Федерации.

В результате морфолого-анатомических исследований травы чернушки посевной впервые установлены диагностически значимые признаки цельного и измельченного сырья, в частности:

- для вегетативной части сырья отмечены каплевидные двухклеточные волоски по всей поверхности стебля и листьев, особенности пятиолярной анатомии черешка (U-образная форма), а также наличие длинных простых волосков на концах ребер.

- для цветков отмечены следующие особенности строения: сложный двугубый и опушенный нектарник, опушенность завязи многоклеточными железками и каплевидными волосками, гранулярный слой клеток под эпидермисом завязи цветка.

По результатам химического анализа извлечения из травы чернушки посевной методом колоночной хроматографии впервые получены в индивидуальном виде и идентифицированы соединения:

- *нигелфлавонозид* G (3-O- β -D-[α -L-O-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)]-глюкопиранозид-[(2 $\rightarrow$ 1)-O- β -D-глюкопиранозил-(2 $\rightarrow$ 1)-O- β -D-глюкопиранозил]-3,5,6,7,4'-пентагидрокси-3'-метоксифлавоны);
- *даукостерин* (3-O- β -D-глюкопиранозид β -ситостерина).

Также впервые из травы чернушки посевной, выращенной в Самарской и Ульяновской области, выделены и идентифицированы *рутин*, *никотифлорин* и *β -ситостерин*. Исследования проводились с применением методов УФ-, ^1H -ЯМР-, ^{13}C -ЯМР- и масс-спектрометрии.

Разработаны подходы к качественному и количественному анализу травы чернушки посевной по основной группе БАВ (флавоноиды) с использованием методов ТСХ и УФ-спектрофотометрии. Рекомендованное содержание суммы флавоноидов в сырье чернушки посевной – не менее 1,0 % в пересчете на рутин.

Новизна полученных автором результатов подтверждается патентом Российской Федерации № 2786440 «Способ количественного определения суммы флавоноидов в траве чернушки посевной».

Для заготовки травы чернушки посевной установлено оптимальное время с учетом максимального накопления БАВ.

По результатам проведенных исследований автором впервые разработан проект фармакопейной статьи на новый вид ЛРС «Чернушки посевной трава».

В результате проведенных технологических и аналитических исследований обоснована целесообразность создания экстракционного препарата на основе травы чернушки посевной – настойки из травы чернушки посевной на 70% спирте этиловом (1:5) методом дробной мацерации с заключительной термической стадией. Далее автором впервые изучена антимикробная и противогрибковая активности полученной настойки, а также ее безопасность.

В ходе комплексных исследований А.Р. Мубиновым был изучен жирнокислотный состав образцов жирных масел чернушки посевной, полученных от семян из различных российских регионов произрастания производящего растения. Исследования проводились методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием с установлением характерного жирнокислотного профиля. Применение такого подхода позволяет надежно оценивать доброкачественность ценного продукта, снижать вероятность фальсификации, контролировать примеси, изменения химического состава при неправильном хранении.

В ходе исследования образцов масел чернушки экспериментально *in vitro* методом хемилюминесценции на двух модельных системах были выявлены их антиоксидантные свойства. В целях идентификации и установления критериев качества масла чернушки диссертантом проведено сравнительное изучение жирнокислотного профиля и антиоксидантной активности жирных масел чернушки посевной из разных стран (Египет, Пакистан, Саудовская Аравия, Россия).

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

Положения и выводы диссертационной работы А.Р. Мубинова основываются на достаточном объеме экспериментальных данных, достоверность полученных результатов обеспечивается адекватным выбором необходимых методов исследования и статистической обработкой экспериментальных результатов в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV

издания и с помощью программ STATISTICA 8.0 и ChemMetr 1.0.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Представленные в диссертационной работе результаты исследований имеют научно-практическое значение, что позволило внедрить их в учебный процесс и научно-исследовательскую работу кафедр Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в работу ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» и производств - ООО «Самарская фармацевтическая фабрика», ЗАО «Самаралектравы» и ООО «Лекарь».

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 187 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, описания объектов и методов исследования, четырёх экспериментальных глав с выводами, общего заключения, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа содержит 47 рисунков и 23 таблицы. Библиографический указатель включает в себя 192 источника, из них 99 – зарубежных.

Во введении диссертации определены актуальность темы, степень ее разработанности, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость проведенного исследования и их внедрение, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, приведены сведения о количестве публикаций и местах апробации диссертационной работы.

В главе 1 представлен обзор российских и зарубежных источников литературы в области фармакогностического исследования чернушки посевной и возможностей её стандартизации.

В главе 2 описаны объекты и методы исследований, используемые в диссертационной работе.

В главе 3 содержатся результаты морфолого-анатомического исследования травы чернушки посевной, в том числе с использованием гистохимических реакций и метода люминесцентной микроскопии.

В главе 4 описываются результаты фитохимического исследования травы чернушки посевной - выделение и идентификация индивидуальных соединений из сырья, а также обоснование подходов к определению подлинности сырья по ведущей группе БАС (флавоноиды).

В главе 5 представлены результаты по обоснованию подходов к контролю

качества растительного сырья: определение подлинности основных групп БАС и их количественный анализ для травы чернушки посевной, а также изучение числовых показателей качества сырья. Описаны результаты сравнительного анализа жирнокислотного состава образцов жирного масла чернушки посевной различных регионов произрастания.

В главе 6 описаны результаты исследования антимикробной и противогрибковой активности водно-спиртовых извлечений и полученной настойки из травы чернушки посевной. Обсуждены антиоксидантные свойства масел чернушки посевной различного географического происхождения.

Диссертация завершается выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, списком литературы и приложениями.

Выводы отражают результаты собственных исследований автора и соответствуют цели и задачам, сформулированным при выполнении диссертации.

В приложениях диссертации представлены акты внедрения, патент РФ на изобретение, разработанный проект фармакопейной статьи «Чернушки посевной трава», которые подтверждают практическую значимость проведенного исследования.

Основные результаты исследования представлены в 14 научных работах, из которых 5 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, и 3 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS. Автором получен 1 патент РФ на изобретение.

В ходе ознакомления с диссертацией возникли некоторые замечания и вопросы, которые необходимо обсудить:

1. Почему флавоноидный гликозид нигелфлавонозид G не был обнаружен в ходе дальнейшего анализа извлечений из травы чернушки посевной методом ТСХ? Была ли предпринята попытка оценить его количественное содержание? И в целом, почему впервые обнаруженному в исследуемом сырье веществу в ходе дальнейших исследований уделяется незаслуженно мало внимания?

2. Что известно о разработке нормативной документации на жирное масло из семян чернушки посевной, была ли она ранее предложена, каковы перспективы ее внедрения и государственной регистрации? Учитывая то, что образцы масел из разных регионов произрастания производящего растения были объектами исследования, остается неясным, почему диссертант не провел актуализацию данных по стандартизации, как самого масла, так и исходного растительного сырья – семян чернушки посевной?

3. Как известно, семена заготавливают на поздних стадиях онтогенеза, когда траву заготавливать уже нецелесообразно. Несмотря на это, в работе предпринята попытка обосновать оптимальный период заготовки одновременно двух видов сырья. Для чего это исследовалось, если по проекту фармакопейной статьи на траву заготавливать ее предполагается в фазе цветения? Полагаю, что одновременная заготовка травы и семян вряд ли возможна без ущерба для качества ЛРС.

4. В обзоре литературы есть упоминание, что трава чернушки посевной содержит алкалоиды. Что о них известно, и почему в фитохимическом анализе не была им дана качественная и количественная оценка?

5. При разработке проекта ФС «Чернушки посевной трава» недостаточно внимания уделено признакам, позволяющим достоверно выявлять возможные примеси фрагментов от родственных растений. Для этого необходимо было акцентировать внимание либо на признаках микроскопии, либо на профиле фитохимического состава, например, с применением метода ВЭЖХ. Также остается неясным, какое фармакологическое свойство извлечений из травы чернушки позволит в последующем рассматривать его в качестве официального ЛРС?

Кроме того, в тексте обнаруживаются опечатки и некорректные определения, которых, впрочем, немного, и они не влияют на общее положительное впечатление от работы.

Сделанные замечания и высказанные вопросы не снижают достоинств выполненного диссертационного исследования и могут явиться пожеланиями и рекомендациями, которые можно учитывать в ходе дальнейших исследований.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата отражает основные положения и выводы диссертации. Как и диссертационная работа, автореферат соответствует предъявляемым требованиям и паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Мубинова Артура Рустемовича на тему: «Фармакогностическое исследование чернушки посевной (*Nigella sativa* L.)», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа «Фармакогностическое исследование чернушки посевной (*Nigella sativa* L.)» 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 26.09.2022 №1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мубинов Артур Рустемович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Главный научный сотрудник отдела химии природных соединений
федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных
и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР, 117216, г. Москва,
ул. Грина, д. 7, стр. 1, тел.: 8(495)3885509, e-mail: vilarnii@mail.ru,
dagfarm@mail.ru), доктор фармацевтических наук (специальность
15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),
профессор РАН

zhuf

Sept

