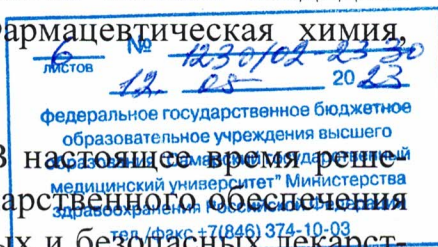


ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», доктора химических наук, профессора Гармонова Сергея Юрьевича 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 настоящее время решение актуальной задачи импортозамещения в сфере лекарственных средств и, в частности, разработки отечественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов, в том числе и на растительной основе, обуславливает необходимость дальнейшего комплексного фармакогностического изучения известных в медицине лекарственных растений с целью поиска новых источников природных биологически активных соединений (БАС). В рамках данной темы перспективным объектом для изучения является растение рода Чернушка (*Nigella* L.) – чернушка посевная (*Nigella sativa* L.), которая широко известна и культивируется на территории стран Азии, в Северной Америке и в нашей стране – в центральных областях европейской части и на Северном Кавказе, встречается также в странах СНГ.

Наиболее известно масло семян чернушки, которое богато полиненасыщенными жирными кислотами, терпеноидами, ферментами и стероидами, которые обеспечивают разнообразное фармакологическое действие – от гипохолестеринемической до противомикробной активности. В этой связи ранее отечественными исследователями был разработан и предложен сверхкритический углекислотный экстракт из семян чернушки посевной в желатиновых капсулах с высоким содержанием тимохинона и ценными гидрофильными БАС. Также существует ряд других примеров разработанных форм из масла чернушки. Это подчеркивает необходимость установления критериев доброкачественности жирного масла чернушки посевной для решения вопросов стандартизации конечных получаемых продуктов, перспективных для медицинского применения.

Кроме того, следует отметить слабую изученность вопросов стандартизации надземной части растения – травы чернушки посевной. С учетом имеющихся в литературе сведений о ее фармакологической активности, возникает вопрос о целесообразности комплексной переработки растения и использования в медицинской практике нескольких продуктов (масла из семян и препаратов из травы растения). В связи с этим проведение Мубиновым А.Р. комплексного фармакогностического исследования травы и жирных масел семян чернушки посевной является актуальной и наукоемкой задачей, решение которой необходимо для включения предлагаемого нового вида лекарственного растительного сырья (ЛРС) – чернушки посевной травы в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ).

Диссертационное исследование Мубинова А.Р. проведено в соответствии с современными требованиями к фармацевтическому анализу и решает весь обозначенный комплекс поставленных задач.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность. Впервые диссертантом проведено комплексное фармакогностическое исследование травы чернушки посевной, культивируемой на территории РФ и заготовленной в 2020-2022 гг., а также импортируемых и отечественных образцов жирных масел семян чернушки посевной из различных регионов произрастания.

В ходе исследования впервые проведено подробное морфолого-анатомическое исследование травы чернушки посевной (*Nigella sativa* L.), в том числе с использованием метода люминесцентной микроскопии.

В изучении химического состава травы чернушки посевной был сделан акцент на доминирующей группе БАС – флавоноидах, в частности, на гликозидах группы флавонолов. При проведении фитохимического анализа указанного сырья с использованием сочетания хроматографических и экстракционных методов были выделены и идентифицированы 3 флавоноида - нигелфлавонозид G (3-O-β-D-[α-L-O-рамнопиранозил-(1→6)]-глюкопиранозид-[(2→1)-O-β-D-глюкопиранозил-(2→1)-O-β-D-глюкопиранозил]-3,5,6,7,4'-пента- гидроксигидрокси-3'-метоксифлавона), никотифлорин (3-O-β-D-глюкопиранозид кемпферола) и рутин (3-O-β-D-глюкопиранозид кверцетина), структура которых была установлена с использованием структурных методов анализа (¹H-ЯМР-, ¹³C-ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия). Аналогично были выделены и идентифицированы 2 вещества стеринальной структуры – β-ситостерин и даукостерин (3-O-β-D-глюкопиранозид β-ситостерина).

Мубиновым А.Р. впервые разработаны и научно обоснованы методики идентификации и количественного анализа БАС в траве чернушки посевной методом тонкослойной хроматографии и УФ-спектрофотометрии. В частности, для количественного анализа сырья чернушки посевной предлагается методика определения суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии при аналитической волне 412 нм с использованием стандартного образца рутина, которая запатентована.

Следует отметить значительный объем работ по сравнительному изучению жирнокислотного состава коммерческих образцов масла чернушки посевной из различных регионов произрастания (Египет, Пакистан, Саудовская Аравия, Россия) с использованием метода газовой хромато-масс-спектрометрии после предварительного перевода жирных кислот в метиловые эфиры. Подобранные хроматографические параметры позволили идентифицировать в составе образцов жирных масел 29 компонентов, в том числе 15 жирных кислот, которые доминируют в составе масел. Далее диссертантом были предложены соответствующие критерии подлинности жирного масла чернушки посевной по жирнокислотному профилю. Кроме того, была проведено сравнительное изучение антиоксидантной активности жирных масел методом регистрации хемилюминесценции в 2 модельных системах – отмечена способность жирных масел подавлять генерацию активных форм кислорода (в среднем в 5,5 раз) и пере-

кисного окисления липидов (в среднем 2,2 раза), чем препарат сравнения (масляный раствор альфа-токоферола ацетата).

Диссертантом изучена антимикробная и противогрибковая активность водно-спиртовых извлечений и полученной настойки из травы чернушки посевной. Проведено исследование оценки безопасности предложенной настойки из травы чернушки посевной с учетом перспектив дальнейшего использования в медицинской практике.

Предложенные показатели качества, касающиеся разделов химической стандартизации травы чернушки посевной, а также другие установленные показатели, нормируемые для ЛРС, были использованы для составления проекта ФС «Чернушки посевной трава» для включения в ГФ РФ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Положения и выводы в диссертационной работе базируются на достаточном объеме экспериментальных данных, достоверность результатов обеспечивается использованием современных методов анализа и статистической обработкой данных в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV издания. Апробированная методика количественного определения была валидирована.

Полнота и глубина экспериментального материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов. Основные результаты диссертационного исследования широко обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования. Диссертационная работа Мубинова А.Р. расширяет представления о возможностях использования чернушки посевной как сырьевого источника новых перспективных лекарственных растительных средств, так как ранее комплексных исследований по надземной части растения другими исследователями не проводилось. Результаты работы имеют очевидное практическое значение:

- разработаны методики идентификации и количественного определения флавоноидов в траве чернушки посевной с использованием методов ТСХ и УФ-спектрофотометрии;

- установлены числовые показатели качества травы, включая различные количественные параметры сырья, вследствие чего был предложен проект фармакопейной статьи «Чернушки посевной трава» для включения в ГФ РФ;

- установлены критерии доброкачественности масла чернушки посевной по жирнокислотному профилю;

- обосновано применение настойки из травы чернушки посевной и жирного масла семян чернушки посевной в медицинской практике.

Полученные диссертантом результаты исследований представляют интерес для внедрения в учебный процесс по дисциплинам «Фармакогнозия» и «Фармацевтическая химия» в высших учебных заведениях по химико-фармацевтическому профилю подготовки кадров, а также для использования при проведении научных исследований лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды и жирное масло. Обосновано также внедрение ре-

зультатов диссертационного исследования в работу центров контроля качества и сертификации лекарственных средств, фармацевтических фабрик и предприятий.

Результаты диссертационных исследований внедрены в учебный и научный процессы на 4 профильных кафедрах Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; используются региональным центром контроля качества и предприятиями - ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», ЗАО «Самаралектравы», ООО «Лекарь», ООО «Самарская фармацевтическая фабрика».

Оценка содержания диссертации. Диссертационное исследование Мубинова А.Р. построено по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, главы об объектах и методах исследования, 4 глав, содержащих результаты исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, который состоит из 93 отечественных и 99 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 47 рисунками.

Во введении приводится обоснование актуальности темы диссертационного исследования, цель, задачи, научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, сведения о публикациях по теме исследования и апробации работы.

Глава 1 - обзор научной литературы отечественных и зарубежных источников в области фармакогностического исследования чернушки посевной. Рассмотрены вопросы таксономии вида, его ботанические характеристики с ареалом распространения и возможностями культивирования, особенности химического состава, фармакологических свойств БАС и возможного применения в современной медицине.

Глава 2 содержит подробное описание объектов и методов, используемых в диссертационном исследовании.

Глава 3 содержит результаты морфолого-анатомического изучения травы чернушки посевной, включая петиолярную анатомию; в т.ч. использована люминесцентная микроскопия.

Глава 4 включает исследование химического состава травы чернушки посевной – выделение и идентификация индивидуальных соединений из сырья растения, изучение физико-химических характеристик и установление структуры соединений.

Глава 5 содержит результаты по разработке методик идентификации и количественного анализа травы чернушки посевной, а также данные сравнительного анализа жирнокислотного профиля масел чернушки посевной различных регионов произрастания.

Глава 6 включает в себя исследования антимикробной и противогрибковой активности, а также безопасности полученных образцов настойки травы чернушки посевной; также обсуждаются данные изучения антиоксидантных свойств жирных масел чернушки посевной.

Диссертация завершается выводами, логично и аргументированно представленными по результатам всех проведенных исследований.

В приложениях к диссертационной работе отражены сведения об актах внедрения, патенте, результатах люминесцентной микроскопии, определения биоаккумуляции суммы флавоноидов в траве растения, материалы ГХ-МС анализа жирных масел, проект ФС «Чернушки посевной трава».

Диссертационная работа завершается выводами, заключением, практическими рекомендациями, описанием перспектив дальнейших исследований и списком литературы.

По теме диссертации опубликовано 14 работ, 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 3 статьи в журналах, включенных в МБД, оформлен 1 патент.

Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, по диссертационной работе Мубинова А.Р. возник ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. В работе выделено и идентифицировано новое соединение для травы чернушки посевной под названием «нигелфлавонозид G». Были ли ранее подобные соединения описаны в научной литературе для представителей рода *Чернушки* и почему оно так названо?

2. В процессе проведения хроматографического анализа в качестве оптимальной хроматографической системы приводится система растворителей «трихлорметан : этанол : вода» в соотношении 25:18:2. Почему была выбрана именно эта система растворителей? Использовались ли в работе другие хроматографические системы?

3. Проведенный газохроматографический анализ жирных масел чернушки посевной в части количественного содержания аналитов представлен процентным содержанием. Как получены значения данных показателей? Измеряли ли абсолютное содержание компонентов в указанных маслах?

4. Почему при определении антиоксидантной активности масел методом регистрации хемилюминесценции в модельных системах была выбрана как показательная характеристика – светосумма свечения, а не приведенная также в работе максимальная светимость?

5. В работе присутствуют некоторые опечатки, стилистические и грамматические неточности.

Необходимо отметить при этом, что сделанные замечания носят уточняющий характер, не влияют на положительную оценку диссертационной работы А.Р. Мубинова.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Содержание автореферата и диссертации Мубинова Артура Рустемовича полностью соответствует паспорту заявленной 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 учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной

задачи в области фармацевтической химии и фармакогнозии по обоснованию использования сырья чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) в качестве лекарственного растительного сырья. В работе проведены результаты фармакогностического исследования указанного сырья и пищевых продуктов на основе данного сырья, а также обоснованы параметры их доброкачественности.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Мубинова Артура Рустомовича 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры аналитической химии,
сертификации и менеджмента качества
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанский национальный исследовательский
технологический университет»
доктор химических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

профессор

Гармонов Сергей Юрьевич

04.05.2023 г.

420015, Российская Федерация,
Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса, 68
тел.: 8(843) 231-89-10
e-mail: serggar@mail.ru,



С Отзывом о диссертации
12.05.2023 г.