

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация
450008

тел. (347) 272-41-73, факс 272-37-51
http:// www.bashgmu.ru, E-mail: rectorat@bashgmu.ru

ОКПО 01963597 ОГРН 1020202561136
ИНН 0274023088 КПП 027401001

28.04.2023 № 1049-07

На № _____ от _____



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и
международной деятельности
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

д.ф.-м.н., профессор

Ахатов И.Ш.

26 » апреля 2023 г.

8	№ 1230/02-23-N29
листов	12 05 20 23
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности 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

Диссертационная работа Мубинова Артура Рустемовича посвящена фармакогностическому изучению широко известной пряности – чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) семейства Лютиковые, рода Чернушка (*Nigella*) для обоснования использования изучаемого объекта в отечественной научной фармации и медицине в качестве лекарственного растительного сырья.

Актуальность темы

Поиск перспективных сырьевых источников в растительном мире для получения и использования в медицине новых биологически активных соединений (БАС) традиционно обращает внимание исследователей на известные и популярные растения в народной медицине, а также на

различные традиции лечебного питания у народов Востока и других признанных географических центров народной медицины. Одним из таких растительных объектов является представитель рода Чернушка (известная также как *Нигелла*) - чернушка посевная, отличающаяся от не менее известной чернушки дамасской особенностями строения плода – полным срастанием листовок коробочки, что позволяет сохранить семена, богатые жирным и эфирным маслом, а также липолитическими ферментами.

Основные группы БАС жирного масла семян чернушки – это эссенциальные жирные кислоты, эфирное масло (тимохинон и дитимохинон), стероиды (стигмастерин, β -ситостерин), фермент липаза, алкалоиды (нигеллин, нигеллицин), фенольные соединения и органические кислоты, которые в комплексе обеспечивают такую фармакологическую активность, как гепатопротекторную, антиоксидантную, противомикробную и другие.

Следует отметить явную недостаточность сведений по другим сырьевым органам растения, хотя ряд авторов отмечает перспективность использования травы: для нее установлен антидиабетический, антиоксидантный и антимуtagenный спектр фармакологической активности. Данные по морфолого-анатомическому строению и химическому составу травы чернушки в отечественной и зарубежной научной литературе единичны, несмотря на превалирующую биомассу вегетативной части по сравнению с семенами растения. Обозначенные проблемы к моменту начала представленного исследования не позволяли решить вопросы стандартизации в соответствии с современными требованиями и рассматривать траву чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) в качестве официального растительного сырья для включения в Государственную фармакопею РФ.

Таким образом, представленное диссертационное исследование Мубинова Артура Рустемовича по комплексному фармакогностическому изучению чернушки посевной направлено на решение актуальных проблем современной фармации, в частности, расширение спектра представлений о ценном пищевом растении – чернушке посевной как источнике биологически активных соединений и обоснование использования травы растения в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) для получения лекарственных средств.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, номер государственной регистрации темы АААА-А19-119051490148-7 от 14.05.2019 г., наименование НИОКР – «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и

организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые проведено фармакогностическое исследование травы чернушки посевной, заготовленной на территории Самарской и Ульяновской областей в 2020-2022 гг. и ряда коммерческих образцов жирных масел семян растения из различных географических зон произрастания (Египет, Пакистан, Саудовская Аравия, Россия). Изучены морфолого-анатомические признаки сырья, компонентный состав БАС травы и образцов жирных масел, определены их параметры качества и решена проблема стандартизации, а также установлены некоторые виды фармакологической активности.

Автором было проведено подробное морфолого-анатомическое исследование травы чернушки посевной с использованием методов световой и люминесцентной микроскопии и были установлены диагностически значимые признаки сырья чернушки посевной: характерное опушение вегетативных и генеративных органов, а также сложное двухгубое строение опушенного нектарника.

В результате исследования химического исследования травы чернушки посевной выделены и идентифицированы пять веществ флавоноидной и стерина природы, из которых два соединения впервые были обнаружены в данном сырье и имеют диагностическое значение для сырья: 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'-метоксифлавона) и даукостерин. Нигелфлавонозид G является новым природным соединением. Также три вещества были впервые выделены в РФ и идентифицированы из травы чернушки посевной, выращенной в Ульяновской и Самарской областях, - никотифлорин (3-O- β -D-глюкопиранозид кемпферола), рутин и β -ситостерин.

Диссертантом для травы чернушки посевной впервые были разработаны методики качественного и количественного анализа БАС, а также числовые показатели для стандартизации указанного сырья. В частности, разработаны подходы к определению подлинности сырья по основной группе БАС – флавоноидам, с использованием методов тонкослойной хроматографии (ТСХ) с применением в качестве стандартных

образцов никотифлорина и рутина. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин в траве чернушки посевной методом дифференциальной спектрофотометрии, приоритет и новизна которой защищены патентом РФ на изобретение № 2786440.

Проведены предварительные исследования антимикробной и противогрибковой активности водно-спиртовых извлечений и настойки травы чернушки посевной в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*, по результатам которых установлена выраженная антимикробная активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Также для разработанного лабораторного образца настойки травы чернушки посевной было проведено исследование острой токсичности для подтверждения её безопасности с учетом перспектив дальнейшего применения в отечественной медицинской практике.

Диссертантом была проведена работа по сравнительному изучению жирнокислотного профиля масел чернушки посевной из различных географических зон произрастания методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, а также исследована антиоксидантная активность образцов в модельных системах - генерации активных форм кислорода (АФК) и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Было установлено доминирование непредельных жирных кислот и наличие эфиромасличной фракции в составе масел семян чернушки посевной и перспективная для применения в медицинской практике высокая антиоксидантная активность масел.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов базируется на достаточных по объёму результатах исследований, выполненных с использованием современных физико-химических методов анализа (тонкослойной, колоночной и ГХ-МС хроматографии, ^1H -ЯМР-, ^{13}C -ЯМР- и УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии), и соответствующей статистической обработке экспериментальных данных.

Закключение и выводы по диссертационной работе четко сформулированы, аргументированы и логически вытекают из результатов выполненных исследований.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научных конференциях международного и всероссийского

уровней: Международной научной конференции «Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства» (г. Москва, 2019 г.); Международной научной конференции «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (г. Москва, 2020 г.); Международной научной конференции «90 лет – от растения до лекарственного препарата» (г. Москва, 2021 г.); Международной научно-практической конференции «Фармацевтическая наука XXI века: актуальные проблемы и перспективы их решений» (г. Уфа, 2022 г.); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы» (г. Самара, 2021 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения» (г. Самара, 2020; 2021, 2022 гг.).

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 5 статей в журналах, включенных ВАК в перечень рецензируемых научных изданий, из них 3 статьи в журналах, включенных в МБД; 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе Scopus. Получен 1 патент РФ на изобретение № 2786440 «Способ количественного определения суммы флавоноидов в траве чернушки посевной».

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования соискателя имеют научно-практическое значение для фармацевтической науки в плане поиска новых источников лекарственных растительных средств, а также разработки методов контроля качества перспективных сырьевых источников и получаемых из них лекарственных средств.

В результате проведенного комплексного морфолого-анатомического изучения травы чернушки посевной с применением методов микроскопии в проходящем свете и люминесцентной, исследования химического состава методами тонкослойной хроматографии, УФ-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, качественных реакций и фармакологической активности автором разработаны подходы к качественной и количественной оценке качества травы чернушки посевной. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин методом дифференциальной спектрофотометрии в сырье; установлены показатели

подлинности и доброкачественности. Выявлены антимикробная и противогрибковая активность для водно-спиртовых извлечений и настойки из травы чернушки посевной. Изучен компонентный состав жирного масла чернушки посевной, установлены его параметры качества. Обосновано использование масла в фармацевтической и парафармацевтической практике как антиоксидантного средства.

Результаты проведенного диссертационного исследования легли в основу проекта фармакопейной статьи «Чернушки посевной трава».

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертационного исследования, практические рекомендации относительно оценки доброкачественности изученного растительного сырья рекомендуются для внедрения в практическую работу центров сертификации и контроля качества лекарственных средств, а также для фармацевтических предприятий, занимающихся изготовлением и анализом лекарственного растительного сырья и препаратов, содержащих флавоноиды и жирные масла.

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

Результаты диссертационных исследований Мубинова А.Р. внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу профильных кафедр Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России - фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, химии, фармацевтической технологии с курсом биотехнологий, управления и экономики фармации. Разработанные методики анализа растительного сырья и продуктов из чернушки посевной апробированы и используются в рабочих процессах в ЗАО «Самаралектравы», ООО «Лекарь» и ООО «Самарская фармацевтическая фабрика», а также в ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области».

При общей положительной оценке диссертационной работы Мубинова А.Р. возникли следующие вопросы и замечания:

1. Почему Вами выбрана для диссертационного исследования именно чернушка посевная, а не чернушка дамасская, полевая, восточная, пашенная, или высокая, которые Вы описываете в литературном обзоре?

2. На стр. 79, таблица 9 Вами указаны номера фракций, которые Вы

получали путем элюирования, а далее на стр.80 Вы пишете, что были выбраны наиболее значимые и перспективные фракции: 55-58 (никотифлорин), а в таблице фракции 48-56 и 57-65 или 59-64 (нигелфлавонозид G, рутин), а в таблице – 57-65. Объясните какие фракции Вы имели ввиду?

3. При изучении спектральных характеристик извлечений травы чернушки посевной (стр. 96), Вы указываете максимумы поглощения, полученные при прямой спектрофотометрии, затем прямой спектрофотометрии + 3% спиртовой раствор алюминия хлорида и при дифференциальной спектрофотометрии. Объясните в чем разница между вторым и третьим методом, так как дифференциальная спектрофотометрия проводится Вами также с добавлением 3% спиртового раствора алюминия хлорида?

4. В главе 5.3 Вы описываете результаты разработки методики количественного определения суммы флавоноидов в траве чернушки посевной и в таблице 13 указаны выбор экстрагента, время экстракции, степень измельченности сырья, соотношение сырья и экстрагента, а изучались ли Вами параметры кратности экстракции, концентрации добавляемого комплексообразователя и его концентрации, время реакции комплексообразования, так как далее в предлагаемой методике Вы приводите конкретные показатели?

5. На стр. 106, в таблице 17 приведены нормируемые показатели качества травы чернушки посевной для проекта ФС и приведен показатель – «Экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом – не менее 15%». На основании чего сделан такой вывод, так как в работе не приводятся результаты содержания экстрактивных веществ, при использовании других концентраций спирта этилового?

По тексту диссертации имеются отдельные стилистические, орфографические и пунктуационные погрешности, нет списка сокращений.

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

Заключение

Диссертационная работа Мубинова Артура Рустемовича на тему: «Фармакогностическое исследование чернушки посевной (*Nigella sativa* L.)», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной

работой, в которой содержится решение важной научной задачи по поиску и изучению новых видов лекарственного растительного сырья, выделению биологически активных веществ, а также последующей стандартизации и разработки регламентирующей документации. Решение данного вопроса является важной научной задачей современной фармацевтической химии и фармакогнозии.

Диссертационная работа Мубинова Артура Рустемовича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (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.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от «18» апреля 2023 г.).

Профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор



Пупыкина Кира Александровна

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, +7 (347) 272 41 73, rectorat@bashgmu.ru,
<https://bashgmu.ru>

«26» апреля 2023 г.

С отзывом ознакомлен
 12.05.2023 г.

Подпись:	
Заверяю:	
Ученый секретарь	
Минздрава России	

