

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармакогнозии с курсом ботаники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, доцента Бомбела Татьяны Владимировны по диссертации Ровкиной Ксении Игоревны на тему: «Разработка и стандартизация активной фармацевтической субстанции гипополипидемического действия на основе полисахаридов некоторых высших растений флоры Сибири», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе России (вклад в общую смертность составляет 57%), несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения этой патологии. Результаты международных исследований, показали, что определяющее влияние на риск развития инфаркта миокарда оказывают девять факторов, независимо от региона проживания. Первое место занимает дислипидемия, курение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, социальная изоляция, депрессия), сахарный диабет и др. В клинической практике наиболее частым проявлением дислипидемии являются гиперлипидемии - высокий уровень холестерина в крови. Он обусловлен сочетанием наследственными и экологическими факторами.

Пациентам с диагнозом гиперлипидемия назначаются статины, которые эффективно снижают уровень холестерина в организме путем угнетения фермента, активизирующего его выработку. Однако, последние годы, все чаще отмечают, что статиновая терапия вызывает побочные эффекты у 10-25% пациентов. В связи с этим актуальным и своевременным является исследования направленные на создание лекарственных средств для профилактики и лечения высокого уровня холестерина в крови, на основе БАВ высших растений, таких как полисахариды.

Высокий научно-практический интерес к растительным полисахаридам обусловлен их реологическими свойствами и фармакологической

активностью. Они активно используются в фармацевтической, медицинской и пищевой промышленности. Многочисленные исследования подтверждают их безопасность и гиполипидемическую активность.

Все вышеизложенное, доказывает перспективность и актуальность разработки и стандартизации активной фармацевтической субстанции, обладающей гиполипидемическим действием, на основе полисахаридов высших растений флоры Сибири.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Диссертантом для достижения поставленной цели и задач впервые, с использованием современных методов анализа, проведен поиск биологически активных полисахаридов, выделенных из растений, произрастающих на территории Сибири, в экспериментах *in vivo*. Изучен их химический состав и количественное содержание полисахаридного комплекса. Впервые изучено влияние критических факторов на процесс экстракции полисахаридов из листьев березы, предложенная методика позволяет достичь их максимального выхода. Установлена структура выделенного соединения - L-рамнопиранозил-6-O-метил-D-галактуронана. Для стандартизации АФС по показателю «количественное содержание», модифицирована и валидирована фармакопейная методика определения сахаров, которая включена в проект НД.

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

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, применением современных методов исследования, статистической обработкой полученных результатов эксперимента, осуществленной в соответствии требованиями ГФ РФ.

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

Экспериментальные данные, представленные в работе, являются основой для разработки доступных и эффективных лекарственных средств на основе полисахаридов листьев березы, обладающих гиполипидемической активностью.

Внедрение результатов данного исследования позволит фармацевтическим предприятиям открыть производство, предложенной АФС и разрабатывать новые гиполипидемические препараты, предназначенные для коррекции хронических дислипидемий в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Разработанный проект НД «Фармацевтическая субстанция L-рамнопиранозил-6-О-метил-D-галактуронана» апробирован в Центре внедрения технологий СибГМУ.

Изучена стабильность трех серий АФС L-рамнопиранозил-6-О-метил-D-галактуронана, произведенных в Центре внедрения технологий СибГМУ, в рамках доклинических исследований, поддержанных грантом Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (Государственный контракт от «28» апреля 2017 г. №14.N08.11.0132).

Методика количественного определения полисахаридов листьев березы используется в учебном процессе Сибирского государственного медицинского университета при обучении студентов и ординаторов фармацевтического факультета по дисциплинам «Аналитическая химия» и «Фармацевтическая химия», студентов медико-биологического факультета по дисциплине «Основы спектрального анализа».

Соответствие работы паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно: пункту 2 - формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств, пункту 3 - разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления и пункту 6 - изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа выполнена традиционно в соответствии с общепринятым стандартом, изложена на 134 листах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов и списка литературы, включающего 198 источников, из них 153 зарубежных. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 21 рисунком.

Во введении дана общая характеристика работы, обоснована актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, доказаны новизна и практическая значимость, обозначен личный вклад автора в выполнении работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен анализ результатов отечественных и большой объем зарубежных исследований по рассматриваемой теме. Отражены достоинства и недостатки современной гипополипидемической терапии, а также сведения о применении для данной цели растительных экстрактов и полисахаридов. Приведена характеристика современных методов анализа полисахаридов.

Во второй главе приведены объекты и описаны методики фармакологических и физико-химических исследований, а также методы статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Диссертантом представлены данные по выделению и изучению химического состава полисахаридных комплексов, а так же их гипополипидемической активности.

В четвертой главе отражены данные по разработке методики выделения активной фармацевтической субстанции полисахаридов листьев березы. Изучена структура образцов АФС с использованием современных физико-химических методов (ионообменная и эксклюзионная хроматография, ЯМР-спектроскопия).

В пятой главе приведены результаты стандартизации разработанной активной фармацевтической субстанции.

Заключение диссертации кратко отражает проведенную работу.

В приложение вынесены: проект нормативной документации, акты внедрения и отчет об исследовании стабильности.

По теме диссертации опубликовано 23 работы, из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России - 6.

Диссертационная работа К.И. Ровкиной выполнена на современном уровне и характеризуется теоретической и практической значимостью. Необходимо отметить логичность и последовательность проведенных исследований, а так же научный стиль изложения материала и описания полученных результатов эксперимента.

Оценивая положительно диссертационную работу, считаем целесообразным, высказать некоторые замечания и предложения.

1. В разделе «Степень разработанности темы исследования» автор указывает на ранее проведенное комплексное исследование биологической активности в эксперименте *in vitro*, однако не указывает кем, где и когда оно было проведено.
2. Объектом исследования служили ПС, выделенные из сырья трех видов и пять образцов АФС. Однако, в разделе «Объекты исследования» их характеристика не приведена, а именно описание выделенных ПС, их выход из сырья, в процентах из каждого образца; номер серии ПС (в случае выделения из разных образцов сырья одного вида растений) и АФС, дата получения образца ПС и АФС. Указано лишь дата и место сбора листьев березы, боярышника и травы люцерны.

Кроме указанных замечаний при прочтении диссертации возникли некоторые вопросы:

1. При выборе объектов исследования в диссертации, решающее значение имели ранее проведенное исследование активности полисахаридов 12 видов покрытосеменных растений из различных семейств. По каким критериям были выбраны данные виды для скринингового исследования? Можно ли считать, данное количество видов достаточным и обоснованным?
2. Почему при исследовании гипополидемического действия в качестве референтного препарата выбран - симвастатин, который принадлежит к первому поколению статинов. В настоящее время в клинической практике широко используются статины нового поколения – аторвастатин и розувастатин.
3. При исследовании гипополидемического действия установлена активность ПСК листьев березы в дозе 200 мг/кг. Таким образом, для взрослого человека разовая доза, при приеме внутрь составит 1,4 – 1,8 г в пересчете на активную субстанцию (у референс-препарата 0,07-0,08

- г). В связи с этим, разработка какой лекарственной формы будет более целесообразной по мнению автора.
4. При установлении структуры методом ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{13}C обнаружен интенсивный сигнал атома углерода метоксильной группы и сигнал идентифицированный как метилэтерифицированные остатки. Однако в работе не показано, как проводился расчет содержания метоксильных групп и степень метиловой этерификации. В чем принципиальная разница приведенных понятий.
 5. В настоящее время из литературы известно, что для интенсификации процесса гидролиза ПС используется ультразвук. При разработке методики количественного определения проводилось ли Вами исследование по влиянию ультразвука на этапе пробоподготовки?

По ходу изложения диссертационного исследования встречаются опечатки, некоторые неточности и неудачные выражения. Однако отмеченные недостатки не носят принципиального характера и не умоляют достоинства данной диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферат полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации.

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

Диссертационная работа Ровкиной Ксении Игоревны на тему: «Разработка и стандартизация активной фармацевтической субстанции гипополидемического действия на основе полисахаридов некоторых высших растений флоры Сибири», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической науки - создание лекарственных средств для профилактики и лечения высокого уровня холестерина в крови, на основе полисахаридов высших растений.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Ровкиной Ксении Игоревны соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о

порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Ровкина Ксения Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

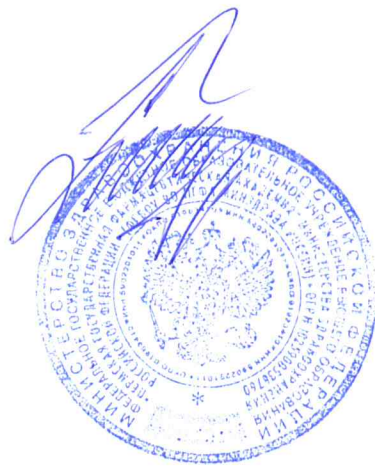
Официальный оппонент

Профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(специальность: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),

доцент

Бомбела Татьяна Владимировна

614990, Российская Федерация,
Пермский край, г. Пермь,
ул. Полевая, д. 2
Тел.: (342)233-55-01,
E-mail: perm@pfa.ru



«03» декабря 2019 г

Подпись
заверяю:

(нач. отдела кадров)

