

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

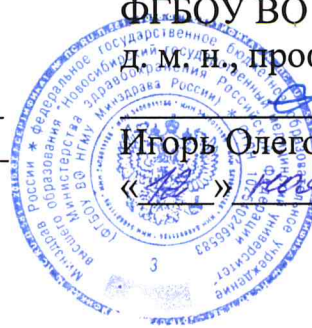
д. м. н., профессор

12.11.2019 № 170-22/163

На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Игорь Олегович Маринкин

«12» ноября 2019 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации

Ровкиной Ксении Игоревны «Разработка и стандартизация активной фармацевтической субстанции гиполипидемического действия на основе полисахаридов некоторых высших растений флоры Сибири», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

### **Актуальность темы исследования.**

Атеросклероз, и, комплекс обусловленных им патологий, является основной причиной смертности. Диссертационная работа Ровкиной Ксении Игоревны посвящена разработке новой фармацевтической субстанции гиполипидемического действия на основе растительных полисахаридов и ее стандартизации. Целесообразность выбранной соискателем темы и объектов исследования определяется терапевтической перспективностью одного из наименее изученных на сегодняшний момент классов биологически-активных соединений, содержащихся в растительном сырье – полисахаридов. Известен ряд растений, произрастающих в сибирском регионе и за его пределами, которые находят широкое применение в народной и официальной медицине. К таким видам относится боярышник кроваво-красный, люцерна посевная, береза и др.

Полисахариды данных растений до настоящего момента не были изучены ни с точки зрения химической структуры, ни фармакологической активности. Опираясь на данные о гиполипидемической активности экстрактов вышеупомянутых растений, автор поставил перед собой задачу расширить ассортимент отечественных лекарственных растительных препаратов за счет разработки новой фармацевтической субстанции гиполипидемического действия на основе растительных полисахаридов.

Исходя из вышесказанного, исследование, выбранное соискателем, является значимым и актуальным.

**Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.**  
Область диссертационного исследования соответствует формуле 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.

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

Теоретическая значимость диссертационной работы Ровкиной К.И. заключается в генерации новых знаний о химической природе и биологически активных свойствах растительных полисахаридов и в разработке новых подходов к их стандартизации.

Научная новизна состоит в том, что диссертант в результате выполнения экспериментальных работ впервые получил результаты, включающие комплекс химических и фармакологических исследований полисахаридов некоторых высших растений Сибири, а также разработал и предложил параметры стандартизации фармацевтической субстанции на основе полисахаридов листьев

березы.

Автором впервые проведен комплекс физико-химических и фармакологических исследований полисахаридов некоторых высших растений флоры Сибири:

описана в эксперименте *in vivo* гипополидемическая активность полисахаридов, выделенных из листьев березы и боярышника кроваво-красного и надземной части люцерны посевной и изучен их состав;

охарактеризована тонкая структура полисахаридов березы, на основе которой предложены рациональные методики стандартизации, разрабатываемой фармацевтической субстанции;

проведено исследование влияния параметров экстракции на выход целевых биологически активных веществ из сырья;

разработана методика количественного определения фармацевтической субстанции на основе полисахаридов листьев березы методом спектрофотометрии, предложены и обоснованы параметры их стандартизации.

Новизна и практическая значимость проведенных исследований подтверждена патентом «Средство на основе L-рамнопиранозил-6-O-метил-D-галактуронана, обладающее гипополидемической активностью»(RUS 2019119525).

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

Диссертационная работа Ровкиной К.И. выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов анализа (газовая хроматография, высоко-эффективная жидкостная хроматография, ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопия). Задачи, поставленные диссертантом в соответствии с целью, полностью согласуются с выводами и подтверждаются результатами исследования. Результаты диссертационного исследования апробированы на конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 6 статей в журналах списка ВАК, а также получено 2 патента.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа Ровкиной К.И. характеризуется целостностью и

направленностью испытаний на решение поставленных задач.

Работа имеет традиционную структуру и подробное распределение по главам и разделам. Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3-х глав с результатами исследований и обобщающего заключения. Список литературы насчитывает 198 источников. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 21 рисунком. В приложении приведены акты внедрения, проект нормативной документации и отчет об исследовании стабильности фармацевтической субстанции на основе полисахаридов березы повислой.

Стиль написания демонстрирует хороший уровень подготовки и планирования эксперимента, владение автором современными инструментальными методами исследования и обработки полученных результатов.

Во Введении диссертации раскрыта актуальность выбранной темы исследования, определена цель и задачи для ее достижения, дана характеристика научной новизны, практической значимости, сформулированы положения, выносимые на защиту. Приведены сведения о личном вкладе соискателя, апробации диссертации на конференциях, ее структуре и публикациях, в которых изложены основные полученные результаты.

Глава 1 (Обзор литературы) представлен обзор литературы по современным подходам в терапии гиперлипидемических состояний, в том числе с применением растительных полисахаридов. Также охарактеризованы мировые тенденции при анализе сложных биополимеров – полисахаридов, в частности описаны методы их количественного определения и структурной характеристики. В результате проведенного литературного обзора автором определена отраслевая проблематика и объекты исследования, сформулированы цель и задачи исследования, а также обоснованы методы исследования.

В главе 2 автор приводит характеристику растительного сырья, описание используемых реактивов, методик проведения эксперимента, характеристики аппаратуры, способа приготовления растворов.

Глава 3 посвящена изучению полисахаридных комплексов растений Сибири

– листьев березы и боярышника кроваво-красного, травы люцерны посевной. Приведена схема выделения и характеристика состава полученных полисахаридных комплексов, а также проведен их сравнительный химический анализ. Получены результаты оценки гипополидемической активности *in vivo*, на основании которых обоснован выбор перспективного объекта для дальнейших исследований – листья березы.

В главе 4 представлены результаты исследования влияния различных параметров на процесс получения полисахаридов листьев березы. Также, приведены результаты последовательного анализа структуры полисахаридов листьев березы различными методами.

В главе 5 представлены результаты разработки и валидации спектрофотометрической методики количественного определения полисахаридов березы. Приведены и обоснованы параметры стандартизации фармацевтической субстанции на основе полисахаридов листьев березы.

В «Заключении и основных выводах» обобщены основные результаты работы, которые констатируют достижение поставленной цели и полностью соответствуют задачам исследования. Сформулированные выводы логичны, обоснованы и следуют из представленных данных. Оценивая диссертационную работу К.И. Ровкиной в целом, следует отметить, что она является завершенным научным исследованием, в котором автор продемонстрировал системный подход к разработке и стандартизации активной фармацевтической субстанции на основе полисахаридов листьев березы, умение использовать широкий спектр современных методов анализа и грамотно интерпретировать полученные результаты. Диссертационная работа К.И. Ровкиной написана хорошим научным языком и характеризуется достаточно лаконичным, четким построением предложений, логичностью построения эксперимента и его изложения, обоснованностью выводов.

По материалам диссертации опубликовано 23 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах из перечня ВАК, 2 патента Российской Федерации.

Автореферат достаточно полно отражает основное содержание диссертации.

**Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные экспериментальные данные о структуре полисахаридов листьев березы, обладающих гиполипидемической активностью, позволили обосновать аналитические подходы к их стандартизации. Практическая значимость проведенного исследования связана с разработкой спектрофотометрической методики количественного определения полисахаридов листьев березы, которая вошла в проект нормативной документации «Фармацевтическая субстанция L-рамнопиранозил-6-О-метил-D-галактуронана». Немаловажным аспектом является валидация разработанной методики и ее применение при установлении сроков годности субстанции L-рамнопиранозил-6-О-метил-D-галактуронана. Высокий научный уровень и практическую значимость отражает факт внедрения разработанной методики в учебный процесс кафедр СибГМУ, которая расширяет арсенал методов изучения лекарственных средств на основе растительных полисахаридов.

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

Считаем целесообразным рекомендовать продолжить исследования по масштабированию технологического процесса производства субстанции, а также выбору рациональной лекарственной формы. Кроме этого, рекомендуем исследовать механизм снижения уровня холестерина в крови экспериментальных животных L-рамнопиранозил-6-О-метил-D-галактуронана.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 23 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук и 2 патента Российской Федерации.

#### **Личный вклад автора.**

Личный вклад автора состоит в постановке задач и проведении исследований с последующим комплексным анализом полученных результатов. Проанализирован значительный список литературы – 198 литературных источников. В выполненной работе диссертантом непосредственно осуществлены мониторинг основных параметров, аналитическая и статическая обработка полученных результатов; представлено научное обоснование и выводы.

При ознакомлении с работой возникли некоторые замечания и вопросы:

1. Почему в качестве препарата сравнения выбран симвастатин, а не референтный препарат из группы секвестрантов желчных кислот?
2. Чем можно объяснить резкое снижение гипополипидемической активности полисахаридов листьев боярышника кроваво-красного и надземной части люцерны посевной в эксперименте *in vivo*, которые в эксперименте *in vitro* проявили высокую связывающую активность по отношению к желчным кислотам?
3. Почему при разработке методики получения полисахаридов не исследовали влияние кратности экстракции на выход?
4. На основании чего для ферментативного гидролиза полученного полисахарида выбран фермент 1,4-D-полигалактуроназа?

Высказанные замечания не снижают научную и практическую значимость работы, а вопросы являются дискуссионными и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

**Заключение.** Диссертация Ровкиной Ксении Игоревны «Разработка и стандартизация активной фармацевтической субстанции гипополипидемического действия на основе полисахаридов некоторых высших растений флоры Сибири», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – разработка новой активной фармацевтической субстанции гипополипидемического действия на основе полисахаридов листьев березы, а так же методов ее стандартизации.

Диссертационная работа Ровкиной К.И. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на

соискание ученой степени кандидата наук, а, ее автор, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 11 ноября 2019 г протокол № 4.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой  
фармацевтической химии

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

доктор фармацевтических наук, 15.00.02

профессор



Елена Алексеевна Ивановская

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091

тел+7(383)2223204

e-mail:rectorngmu@yandex.ru

Подпись д. фарм. н., профессора Ивановской Е.А. заверяю,  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
д. м. н., профессор



М.Ф. Осипенко