

## **Отзыв**

официального оппонента Лубсандоржиевой Пунцык-Нимы Базыровны, доктора фармацевтических наук на диссертационную работу Соколовой Яны Вадимовны «Фармакогностическое исследование пустырника уменьшенного (*Leonurus deminutus* V.I. Krecz.) травы и разработка на ее основе лекарственного средства», представленную к защите в диссертационный совет 99.0.045.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

### ***Актуальность выполненных исследований***

Диссертационная работа Соколовой Я.В. посвящена фармакогностическому изучению травы пустырника уменьшенного (*Leonurus deminutus* V.I. Krecz.) в качестве источника получения активной субстанции, обладающей седативным действием. Фитопрепараты седативного профиля востребованы на отечественном рынке лекарств, т.к. в современном обществе присутствует необходимость регулярной и щадящей коррекции расстройств, связанных с тревожностью, хроническим стрессом, повышенной нервной возбудимостью. Длительные стрессовые воздействия на человека негативно влияют на повседневную деятельность и работоспособность, повышают риск возникновения заболеваний, снижают качество жизни. В связи с этим, поиск новых источников фитопрепаратов, расширение номенклатуры лекарств седативного действия является актуальной задачей отечественной фармации.

Диссидентом обосновано выбран объект исследования, исходя из анализа научной информации об эмпирическом опыте применения в народной, традиционной медицине и в практике современной официальной медицины, сырьевой обеспеченности, недостаточной исследованности химического состава, биологических свойствах и терапевтических эффектах растений рода *Leonurus*.

Таким образом, выбранная диссидентом тема поиска источника биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения, оказывающих седативное действие, и разработка на его основе нового эффективного и безопасного лекарственного средства является актуальной.

## **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Диссертантом изучен фитохимический профиль травы пустырника уменьшенного, установлен качественный и количественный состав БАВ первичного и вторичного метаболизма: иридоидов, флавоноидов, дубильных веществ, кумаринов, алкалоидов, сесквитерпеновых и тритерпеновых веществ, полисахаридов, аминокислот, жирных кислот, макро- и микроэлементов. С применением методов ВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС, УФ- и ИК-спектроскопии впервые установлено наличие в траве пустырника уменьшенного 4 иридоидов, 6 флавоноидов и 5 фенилпропаноидов (*4-O*-кофеилхинная, *5-O*-кофеилхинная и кофеил-яблочная кислоты, леонозид А, леонозид В).

В эфирном масле травы пустырника уменьшенного идентифицированы 16 соединений, в том числе 6 сесквитерпеновых и 1 тритерпеновое соединение – лупеол. В составе жирных кислот пустырника уменьшенного, идентифицировано 14 соединений, из них 6 соединений относятся к группе ненасыщенных, а также, в составе минерального комплекса растения определено 72 элемента.

Количественная характеристика органспецифического распределения иридоидов и флавоноидов, установленные факты о максимальном накоплении этих веществ в траве пустырника уменьшенного в фазу цветения, дали возможность диссидентанту обосновать сроки заготовки сырья и предложить морфологическую группу сырья для заготовки – олиственные цветущие побеги длиной до 40 см. В целях стандартизации сырья диссидентантом установлены диагностические признаки для цельного, измельченного сырья и порошка, адаптированы и валидированы методики стандартизации. Разработан способ получения активной субстанции из травы пустырника уменьшенного – сухого экстракта, установлено качественное и количественное содержание основных групп БАВ, проведена стандартизация экстракта. Новизна исследований отражена в патенте РФ № 2792361.

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

Соколовой Я.В. проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы о представителях рода *Leonurus*, который обеспечил грамотную постановку цели и задач исследования, позволил запланировать научно обоснованный алгоритм исследований по метаболомике изучаемого растения.

Положения и выводы диссертационного исследования Соколовой Я.В. основываются на достаточно большом объеме экспериментальных данных, достоверность экспериментальных данных обеспечивается использованием надлежащего набора современных методов анализа: ГХ/МС, ВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС, УФ- и ИК-спектроскопии. Полученные результаты статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи РФ XIV издания. Выводы, полученные по результатам проведенных исследований, полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

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

Новые данные по химическому составу травы пустырника уменьшенного, предложенная новая лекарственная субстанция из этого растения дополняют и обогащают отечественную фармацевтическую науку новыми сведениями и являются стимулом для дальнейших исследований в смежных дисциплинах: фармакологии, технологии готовых лекарств.

Апробированные в учебном процессе результаты диссертации могут быть использованы для составления учебно-методических и учебных пособий, чтения лекций и проведения занятий по дисциплинам «Фармацевтическая технология» и «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Разработанные проекты нормативной документации: проект ФС «Пустырника уменьшенного трава – *Leonuri deminuti herba*», проект ФСП «Пустырника уменьшенного экстракт сухой – *Leonuri deminuti extractum siccum*», могут быть использованы в производстве фитопрепаратов,

разработке готовых лекарственных форм и способствовать расширению ассортимента лекарственных препаратов растительного происхождения, применяемых для коррекции тревожных состояний, хронического стресса.

### ***Оценка содержания диссертации***

Диссертационная работа изложена на 206 страницах, включает 33 рисунка и 48 таблиц. Диссертация состоит из введения, обзора источников литературы, главы об объектах и методах исследования, 3-х глав собственных исследований, общих выводов, списка литературы, перечня сокращений и приложений. В приложении имеются проекты ФС, ФСП, акты внедрений, инструкция по заготовке сырья, копия патента. Список литературы содержит 199 источника, 124 из них – иностранные.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи проводимого исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, описаны теоретическая и практическая значимость, достоверность научных положений и выводов.

В первой главе представлен обзор литературы по биологии, химии, биологических свойствах, применении в народной, традиционной и современной медицине видов рода *Leonurus*, произрастающих в Сибири. Критический анализ литературных данных позволил автору обосновать выбор объекта исследования, сформулировать цель и задачи исследований.

Во второй главе диссертационного исследования автором описаны объекты и методы исследования.

Глава 3 посвящена исследованию химического состава травы пустырника уменьшенного. Большой объем выполненного исследования, использованный в работе современный набор инструментальных методов, позволили автору охарактеризовать химический профиль травы пустырника уменьшенного, включая флавоноиды, иридоиды, кофеилхинные кислоты, летучие вещества эфирного масла, жирные кислоты, элементный состав. Представлены данные по изучению органоспецифического распределения

флавоноидов и фенилпропаноидов, динамики их накопления в отдельных органах в разные фазы вегетации.

Глава 4 посвящена исследованиям по стандартизации пустырника уменьшенного травы. Автором установлены макро- и микроскопические диагностические признаки сырья. Адаптированы методики спектрофотометрического определения количественного содержания суммы иридоидов и суммы флавоноидов, валидация данных методик показала их соответствие критериям правильность, прецизионность, специфичность и линейность. Установлена норма содержания в траве пустырника уменьшенного суммы иридоидов и суммы флавоноидов. Проведен товароведческий анализ пустырника уменьшенного травы, установлен срок годности сырья - 2,5 года. По итогам ресурсоведческого исследования, проведенном в Усть-Ордынской Бурятском округе Иркутской области, определен возможный ежегодный объем заготовки травы пустырника уменьшенного - около 110 кг на обследованных зарослях площадью 6,3 га.

Глава 5 посвящена разработке технологии экстракта сухого на основе предложенного сырья – пустырника уменьшенного травы. Автором изучен процесс экстракции и определены оптимальные параметры выхода БАВ. Приведены результаты исследования химического состава экстракта сухого. Адаптированы и валидированы методики качественного и количественного определения иридоидов и флавоноидов. Установлены показатели качества экстракта сухого.

Диссертационная работа завершается выводами, заключением и списком литературы. В приложениях к диссертации приводятся акты внедрения диссертационного исследования, патент РФ на изобретение, проект ФС и ФСП.

Материалы диссертационной работы Соколовой Я.В. представлены на конференциях различных уровней, в том числе и с международным участием в период 2020-2023 гг. Диссидентом опубликованы 12 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего

образования РФ. Публикации отражают основные положения и выводы представленной работы.

Содержание автореферата Соколовой Я.В. соответствует требованиям государственных стандартов, полно и адекватно отражает основные положения и выводы диссертационной работы.

По диссертационной работе можно сделать следующие замечания и пожелания:

1. В литературном обзоре, на наш взгляд, избыточны сведения об этимологии рода, подробное ботаническое описание всех видов, произрастающих в Сибири, достаточно было ограничиться подробным описанием биологии пустырника уменьшенного.

2. На стр. 61 даны результаты хроматографирования извлечений из пустырника уменьшенного и п. пятилопастного методом ТСХ, при этом, не даны пояснения, для чего это делается. Также необходимо было пояснить в главе 2, где приобретен или собран этот образец пустырника пятилопастного.

3. В главе 3 для выделенных в кристаллическом состоянии 4 веществ не указаны их массы или выход веществ в зависимости от массы сырья.

4. На стр. 73 указано, что «впервые выделено и идентифицировано 7 соединений», хотя по тексту в главе 3 можно понять, что выделено только 4 флавоноида, иридоиды и кофеилхинные кислоты идентифицированы в растворах суммарных фракций, элюированных с колонки.

5. На стр. 87 представленные данные рисунка 16 дублируют данные в Табл. 17, надо было представить либо табличные данные, либо рисунок.

6. При адаптации методик стандартизации сырья в целях экономии экстрагента можно было совместить анализы и брать аналитическую пробу из одного извлечения, сделав экстракцию 50 % спиртом. Выход флавоноидов, извлекаемых 70 % спиртом всего на 4,9 % выше, чем при использовании 50 %-ного спирта, что близко к ошибке метода. При экстракции 50 %-ным спиртом выход иридоидов выше на 41 %, чем при экстракции 70 %-ным спиртом.

7. На стр. 115 согласно данным, представленным в табл. 27, предлагается нижняя норма содержания флавоноидов – не менее 0,5 %. В таблице представлены данные, полученные при анализе 5 партии сырья из разных мест, нижний предел значений – 0,66 % отличается от максимального предела (1,07 %) на 62 %. Такое низкое содержание веществ по сравнению с другим сырьем, собранных в один период вегетации может свидетельствовать о влиянии климатогеографических факторов, техногенного загрязнения, засушливой почвы и т.д. На наш взгляд, для установки нижнего предела содержания действующих веществ необходимо иметь большую выборку, тем более что исследуемое растение широко распространено и доступно.

8. Если пустырник уменьшенный изучается Вами как дополнительное сырье к имеющимся 2-м фармакопейным видам, почему в количественных анализах не взяли для сравнения один из фармакопейных видов?

9. Исходя из данных химического состава пустырника уменьшенного и фармакопейных видов, можно ли спрогнозировать отличия в фармакологических свойствах?

10. Какую лекарственную форму в последующих исследованиях Вы хотели бы предложить?

11. По каким микроскопическим признакам можно отличить пустырник уменьшенный от фармакопейных видов пустырника?

Приведенные вопросы являются дискуссионными и не снижают практическую и научную ценность диссертационной работы Яны Вадимовны Соколовой и не влияют на ее общую положительную оценку.

### **Заключение**

Диссертационная работа Соколовой Яны Вадимовны на тему «Фармакогностическое исследование пустырника уменьшенного (*Leonurus deminutus* V.I. Krecz.) травы и разработка на ее основе лекарственного средства», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая

химия, фармакогнозия, является самостоятельно выполненным, законченным научным трудом, связанным с решением актуальной задачи в области фармации по обоснованию внедрения в медицинскую практику нового источника БАВ – пустырника уменьшенного, на основании изучения его химического состава и стандартизации лекарственного сырья.

По актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований диссертационная работа Соколовой Яны Вадимовны «Фармакогностическое исследование пустырника уменьшенного (*Leonurus deminutus* V.I. Krecz.) травы и разработка на ее основе лекарственного средства» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Соколова Яна Вадимовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

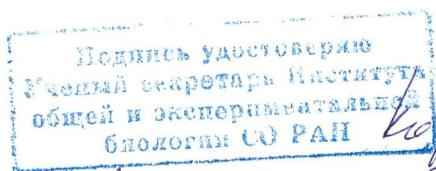
научный сотрудник лаборатории  
медицинско-биологических исследований  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки «Институт общей  
и экспериментальной биологии»  
Сибирского отделения  
Российской академии наук  
д.фарм.н.

Лубсандоржиева Пунцык-Нима Базыровна

Шифр специальности: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

04.03.2024 г.

670047, Республика Бурятия,  
г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.  
Тел.: (3012) 43-47-43  
e-mail: bpunsic@mail.ru  
<http://www.igebs.ru/>



Подпись удостоверяю  
Ученый секретарь Института  
общей и экспериментальной  
биологии СО РАН

Лубсандоржиева Е.Р.

4.03.2024г.