

ОТЗЫВ

официального оппонента Рандаловой Туяны Эрдэмовны, кандидата 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 диссертационной работы

Применение растительных средств в терапии неврозов, нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы обуславливается малой вероятностью побочных эффектов, развитием постепенного и стойкого эффекта. При данных заболеваниях в медицинской практике находят применение лекарственные средства, содержащие биологически активные вещества (БАВ), такие как флавоноиды, иридоиды, эфирные масла. Указанные группы биологически активных веществ содержат фармакопейные виды – пустырник сердечный, пустырник пятилопастной, обладающие седативной и гипотензивной активностью. Основной ареал пустырника сердечного сосредоточен в Прибалтике, пустырника пятилопастного – в Европейской части России. В Сибири встречается 7 видов рода *Leonurus*, для Восточной Сибири наиболее характерен пустырник уменьшенный – *Leonurus deminutus* V.I. Krecz., применяемый в народной медицине при слабом пульсе, одышке, испуге. Химический состав этого вида исследован не в полной мере, есть сведения о содержании флавоноидов, фенилпропаноидов в надземных органах *Leonurus deminutus*, произрастающего на территории Республика Саха (Якутия). Для расширения сырьевой базы с целью получения растительных седативных средств является актуальным проведение комплексного фармакогностического исследования *Leonurus deminutus*, чему посвящена диссертационная работа Соколовой Я.В.

Научная новизна исследований

Автором проведено исследование химического состава надземных органов *Leonurus deminutus*. Определен качественный состав БАВ, детально исследован состав иридоидов и фенольных соединений. Выделены и идентифицированы иридоиды – гарпагид, изомер аюголя, 8-ацетилгарпагид, аюгозид. Среди флавоноидов для вида впервые идентифицированы рутин, астрагалозид, апигенин-5-глюкозид, цинарозид, никотифлорин, изокверцитрин. Исследован профиль фенолпропаноидных соединений, идентифицировано 14 соединений, 5 веществ для *Leonurus deminutus* установлены впервые, среди них леонозид А, леонозид В. Проведено исследование продуктов гидродистилляции надземной части растения, доказано присутствие компонентов эфирного масла, являющихся сесквитерпенами, тритерпеновыми соединениями (лупеол). Профиль жирных кислот представлен 14 соединениями, более 50% от суммы приходится на непредельные жирные кислоты. Минеральные вещества представлены 72 элементами. Автором проведено изучение распределения БАВ по органам и фазам вегетации растения. Разработан способ получения экстракта сухого, обладающего седативной, гипотензивной и антиоксидантной активностью, новизна которого подтверждается патентом РФ № 2792361.

Практическая значимость диссертационной работы

Автором разработаны показатели подлинности и доброкачественности травы *Leonurus deminutus*, технология получения экстракта сухого, проведена его стандартизация. Разработаны и валидированы методики количественного определения иридоидов и флавоноидов в сырье и экстракте сухом. На основе результатов исследования созданы проекты ФС на траву *Leonurus deminutus* и ФСП – на экстракт сухой, инструкция по сбору и сушке травы *Leonurus deminutus*.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе в Иркутском государственном медицинском университете при подготовке студентов по специальности фармация.

Структура диссертации

В диссертационной работе имеется введение, 5 глав, общие выводы, список литературы, приложения. Общее количество страниц 206, рисунков 33, таблиц 48. В списке литературы 199 источников, из них 124 – на иностранном языке.

Во введении изложена актуальность темы исследования, сформулирована цель и задачи работы, представлена научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору литературы. В ней приведены сведения о таксономии рода *Leonurus*, распространении видов, составе БАВ исследованных растений, а также данные по изучению фармакологического действия и использованию в медицинской практике.

Во второй главе дается описание объектов исследования, выделения БАВ и их идентификации, условия методов ВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС, ГХ/МС, а также методики количественного определения БАВ, статистической обработки результатов эксперимента.

В третьей главе автор описывает результаты исследования состава БАВ надземных органов *Leonurus deminutus*. Выделение иридоидов и флавоноидов проведено методом колоночной хроматографии на полиамидном сорбенте фирмы «Woelm». Идентификация соединений проведена по данным УФ-, ИК-спектрального анализа, ВЭЖХ-анализа с диодно-матричным и масс-спектрометрическим детектированием. Идентифицировано 4 иридоида и 20 соединений фенольного характера. Минеральные вещества *Leonurus deminutus* представлены 9 макро- и 63 микро- и ультрамикроэлементами. В продуктах перегонки с водой автором идентифицированы терпеноиды, а именно, 6 сесквитерпенов и 1 тритерпеновое соединение – лупеол. В ходе изучения динамики накопления БАВ определено, что цветки, листья накапливают больше иридоидов, флавоноидов, чем стебли, наибольшее их содержание – в фазу цветения. Автором предложена морфологическая группа сырья трава *Leonurus deminutus*, собранная в период цветения с длиной стебля до 40 см.

Четвертая глава посвящена стандартизации сырья *Leonurus deminutus*. Основываясь на данные химического анализа для определения подлинности сырья, автор разработал аналитические реакции, ТСХ обнаружения иридоидов и флавоноидов, а также установил макро- и микродиагностические признаки сырья. Разработаны методики количественного определения суммы иридоидов и суммы флавоноидов, экспериментально обоснован выбор стандартных образцов и доказана валидность предложенных методик. Определены товароведческие показатели сырья. Срок годности сырья – 2,5 года. По результатам исследования разработан проект ФС на траву *Leonurus deminutus*.

В пятой главе приведены данные разработки технологии получения экстракта сухого из травы *Leonurus deminutus*, параметры которой обеспечивают максимальный выход БАВ, также проведено изучение его химического состава. Для стандартизации экстракта сухого адаптированы методики качественного и количественного определения основных БАВ. По результатам разработан проект ФСП на экстракт сухой.

В приложении даны проекты фармакопейных статей, инструкция по заготовке сырья *Leonurus deminutus*, акты внедрений.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Материал диссертационной работы построен логично и соответствует поставленным задачам и цели. В исследованиях применялись современные методы, такие как ТСХ, ВЭЖХ, ВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС, ГХ/МС, УФ-, ИК-спектроскопия. Объем экспериментальных исследований достаточный, результаты статистически обработаны с применением критерия Стьюдента и полученные данные не вызывают сомнений. Выдвинутые научные положения основаны на теоретических и экспериментальных данных.

Автором опубликовано 12 печатных работ по теме диссертационного исследования, 5 из них в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Диссертационная работа прошла апробацию на всероссийских научно-практических конференциях в 2020-2023 гг.

Автореферат и публикации отражают содержание диссертационной работы. Работа иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков.

Основные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

При общей положительной оценке диссертационной работы имеются вопросы и замечания, которые не снижают значимости этой работы:

1. Годовая потребность в сырье пустырника фармакопейных видов составляет 1500 тонн, пустырники введены в культуру. Возможно ли введение в культуру пустырника уменьшенного?

2. Имеются ли достоверные отличительные признаки в микроскопии между пустырником уменьшенным и фармакопейными видами?

3. Для определения подлинности сырья пустырника уменьшенного рекомендована аналитическая реакция – проба Синода. Чем объясняется выбор данной реакции?

4. Проводились ли исследования по сравнительной характеристике химического состава, фармакологической активности пустырника уменьшенного с фармакопейными видами?

5. На стр. 149 диссертации дана ссылка на Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. XIV изд. Т. IIV. М., 2018. [Электронный ресурс]. – URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 01.09.2022). С 1 сентября 2023 года введена в действие Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд., почему в списке литературы нет ссылок на данное издание?

6. На стр. 126 диссертации в таблице № 36 не указано в пересчете, на какие чистые вещества указана сумма иридоидов и флавоноидов при разработке технологии получения экстракта сухого *L. deminutus*.

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 расширению источников отечественной сырьевой базы для создания новых лекарственных средств.

По актуальности предложенной темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований и научно-методическому уровню 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:

Заведующий лабораторией химии
природных систем медицинского института
ФГБОУ ВО «Бурятский
государственный университет
имени Доржи Банзарова»
Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации
к.фарм.н., доцент

Рату — Туяна Эрдэмовна Рандалова

Шифр специальности: 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

« 4 » *марта* 2024 г.

670000, Республика Бурятия
г. Улан-Удэ, ул. Смолина 24а
тел.: +7 (3012) 297-170
e-mail: soktoevate@gmail.com;
<https://www.bsu.ru/>

