

УТВЕРЖДАЮ
Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-
исследовательский институт
лекарственных и ароматических
растений», академик РАН



Сидельников
17 марта 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» о научно-практической ценности докторской диссертации Соколовой Яны Вадимовны на тему «Фармакогностическое исследование пустырника уменьшенного (*Leonurus deminutus* V.I. Krecz.) травы и разработка на ее основе лекарственного средства», представленной в докторский совет 99.0.045.03 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность выполненного исследования

Принятая стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года направлена на развитие современной фармацевтической промышленности, создание отечественных новых эффективных лекарственных средств.

Одной из важных групп препаратов являются средства седативного действия, потребность в которых возрастает с увеличивающимся темпом жизни, потоком информации, поэтому расширение сырьевых источников, разработка технологий их производства становится актуальной задачей современной фармации.

В качестве седативных средств успешно применяются средства растительного происхождения, они безопасны и обладают широкой вариабельностью терапевтического действия.

В Государственный реестр лекарственных средств России включены препараты седативного действия на основе травы пустырника. Сырьевыми источниками являются два вида – пустырник сердечный (*Leonurus cardiaca* L.) и пустырник пятилопастной (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), ареал которых сосредоточен большей частью в Европейской части России. В сибирском регионе в народной медицине при бессоннице, нервном истощении, испуге применяется пустырник уменьшенный (*Leonurus deminutus* V.I. Krecz.). Данный вид имеет достаточную сырьевую базу и перспективен для проведения комплексного фармакогностического исследования и разработки на его основе лекарственных средств седативного действия.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Хроматографическими методами выделены, охарактеризованы и идентифицированы иридоиды, флавоноиды, фенилпропаноиды, сапонины, жирные кислоты. Впервые для указанного вида идентифицированы 4 иридоида (гарпагид, изомер аюгола, 8-ацетилгарпагид и аюгозид), 6 флавоноидов (рутин, астрагалозид, апигенин-5-*O*-глюкозид, цинарозид, никотифлорин, изокверцитрин) и 5 фенилпропаноидов (4-*O*-кофеил-хинная кислота, 5-*O*-кофеил-хинная кислота, изомер кофеил-яблочной кислоты, леонозид А, леонозид В). В общей сумме жирных кислот отмечается высокое содержание непредельных кислот: линолевой (42,03%), α -линоленовой (11,96%) и олеиновой (11,82%). В продуктах гидродистилляции идентифицировано 16 соединений, в том числе 6 сесквитерпеновых соединений (кариофиллен, α -кубебен, β -ионон), тритерпеновое соединение – лупеол. В ходе исследования элементного состава идентифицировано 72 соединения: 9 макро-, 63 микро- и ультрамикроэлементов.

Изучено органспецифическое распределение основных флавоноидов, фенилпропаноидов, а также проведено исследование динамики накопления суммы флавоноидов и суммы иридоидов по органам и фазам вегетации. Наибольшим разнообразием БАВ и их количественным содержанием характеризуются листья и цветки.

В ходе исследований по стандартизации сырья *L. deminutus* установлены макро- и микроскопические признаки травы цельной, измельченной и порошка, разработаны методики ТСХ обнаружения иридоидов и флавоноидов, их количественного определения, норма содержания суммы иридоидов – не менее 0,6%, суммы флавоноидов – не менее 0,5%.

При разработке технологии экстракта сухого данного сырья определены закономерности выхода иридоидов и флавоноидов при трехступенчатой мацерации в динамических условиях, определен химический состав продукта и установлены показатели его качества. Получен патент РФ «Способ получения растительного средства, обладающего седативным, гипотензивным и антиоксидантным действием» № 2792361 от 21.03.2023 г.

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

Результаты исследования химического профиля *L. deminutus*, динамики накопления основных биологически активных веществ дополняют сведения о растениях рода *Leonurus*.

Практическая значимость работы заключается в разработке проектов нормативных документов: ФС «Пустырника уменьшенного трава – *Leonuri deminuti herba*», ФС «Пустырника уменьшенного экстракт сухой – *Leonuri deminuti extractum siccum*», «Инструкция по сбору и сушке травы пустырника уменьшенного».

Результаты диссертационного исследования используются на теоретических и практических занятиях в учебном процессе

фармацевтического факультета ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России на дисциплинах: «Фармакогнозия», «Анализ растительного сырья и сборов», «Физико-химические методы анализа лекарственных средств», что подтверждено актами внедрения, приложенными к диссертации.

Полученные результаты могут быть использованы при проведении исследований в области фитохимии видов рода *Leonurus*, при изучении лекарственных растений, содержащих флавоноиды, фенилпропаноиды и иридоиды. Результаты диссертационной работы могут быть внедрены в работу центров контроля качества лекарственных средств, предприятиях фармацевтического профиля.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, выводов и заключений

Структура, последовательность изложения, содержание глав соответствуют цели и задачам исследования. Работа изложена на 206 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 3-х глав экспериментальных исследований, общих выводов, 7 приложений. В тексте диссертации приведены 48 таблиц и 33 рисунка, в списке литературы 75 отечественных и 124 зарубежных источника.

Во введении представлена актуальность выбранной темы исследования, сформулированы цель, задачи, основные положения, выносимые на защиту, представлены научная новизна, практическая значимость, данные об апробации результатов работы и список публикаций по теме диссертации.

В первой главе представлен обзор литературы о химическом составе представителей рода *Leonurus*, приведена информация о фармакологической активности извлечений растений рода *Leonurus*, препаратов на их основе, выделенных индивидуальных БАВ. Описан ареал пустырников, произрастающих на территории Сибири, представлена ботаническая характеристика видов. Отражена перспективность фармакогностического

исследования распространенного в сибирском регионе пустырника уменьшенного – *Leonurus deminutus*.

Во второй главе диссидентом приведена информация об объекте исследования, локализации сбора и методах заготовки растения. Изложены методики, используемые в экспериментальной части работы: ВЭЖХ, ВЭЖХ-УФ, ВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС, ГХ/МС, ТСХ, УФ-ИК-спектрометрия, титриметрия.

В третьей главе изложены результаты изучения химического состава *L. deminutus*. При помощи аналитических реакций, данных ТСХ, ВЭЖХ-УФ установлены группы БАВ, содержащиеся в надземных органах растения. Методом адсорбционной колоночной хроматографии получены фракция суммы иридоидов и 4 индивидуальных флавоноида. Сумма иридоидов изучена методом ВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС, идентифицированы гарпагид, 8-ацетилгарпагид, аюгол, изомер аюгола. Флавоноиды идентифицированы по данным УФ-, ИК-спектроскопии в сравнении с достоверными образцами веществ как рутин, астрагалозид, апигенин-5-глюкозид, цинарозид.

Состав фенилпропаноидов изучен методом ВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС, идентифицировано 14 фенилпропаноидов и 4 флавоноида. В продуктах гидродистилляции идентифицированы 6 сесквитерпенов, эфиры карбоновых кислот, тритерпеновое соединение – лупеол. Определен качественный состав и относительное содержание жирных кислот: 8 насыщенных и 6 ненасыщенных жирных кислот. Элементный состав представлен 72 макро-, микро-, ультрамикроэлементами.

Дана количественная характеристика содержания основных групп БАВ в надземной части *L. deminutus*. При изучении органспецифического распределения ведущих групп БАВ (иридоидов и флавоноидов), а также динамики их накопления в зависимости от бутонизации, цветения, и плодоношения, установлены параметры для оптимальной заготовки сырья.

В четвертой главе диссидентом приведены результаты макро- и микроскопического анализа травы *L. deminutus*, установлены диагностически

значимые признаки. Предложены методики обнаружения основных групп БАВ в сырье для подтверждения подлинности. Разработаны методики количественного содержания суммы иридоидов и суммы флавоноидов, проведена валидация методик и доказана их пригодность для включения в проекты нормативной документации. Установлены числовые показатели сырья, определены нормы содержания действующих групп БАВ. Отражены результаты определения срока годности сырья, представлены ресурсоведческие исследования запасов травы *L. deminutus* на территории Усть-Ордынского Бурятского округа Иркутской области. Материалы этой главы являются основой для создания проекта ФС на данное сырье.

В пятой главе приведены результаты разработки технологии экстракта сухого на основе травы *L. deminutus*. Предложена трехступенчатая экстракция в динамических условиях. Экспериментально подобраны условия, позволяющие получить максимальный выход БАВ. Диссертантом подтверждено соответствие химического состава экстракта сухого исходному сырью: изучен состав иридоидов, флавоноидов, фенилпропаноидов, жирных кислот. По принципу «сквозной стандартизации» для качественного и количественного анализа адаптированы методики определения иридоидов и флавоноидов.

Общие выводы подтверждают актуальность выбранной тематики, согласуются с поставленными задачи и основными положениями, выносимыми на защиту.

В приложениях представлены проекты ФС, инструкция по заготовке сырья, акты внедрений, копия патента, результаты изучения фармакологической активности.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Соответствующий уровень достоверности научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации Соколовой Я.В., подтверждается значительным объемом экспериментальных данных,

использованием современных методов фитохимического и фармакогностического анализа при выполнении работы, статистической обработкой данных согласно требованиям ГФ XIV издания.

Основные положения диссертационной работы представлены автором на конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликованы 12 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура, основные положения и выводы диссертационной работы в полной мере согласуются с содержанием автореферата и публикациями.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования. Соколовой Я.В. проведен анализ литературы по выбранной тематике, сформулирована цель и поставлены задачи исследования. Автор принимал ведущее участие в выполнении экспериментальной части работы, провел статистическую обработку данных и их интерпретацию.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Основные научные положения и выводы диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Область исследования и полученные результаты соответствуют пунктам 2, 3, 6 паспорта специальности.

При общей положительной оценке диссертационной работы Соколовой Яны Вадимовны в процессе ознакомления возникли вопросы, требующие уточнения и пояснения.

Вопросы и замечания по диссертационной работе

1. Что являлось обоснованием выбора для изучения из 7 сибирских видов рода *Leonurus* именно пустырника уменьшенного? Могут ли быть перспективными другие виды?

2. Количественное определение суммы сапонинов в надземных органах пустырника уменьшенного проводили спектрофотометрическим методом в

пересчете на олеаноловую кислоту. Чем объяснить выбор стандартного образца?

3. В работе не указывается, как проводилась пробоподготовка веществ для снятия ИК-спектров.

4. По данным диссертационного исследования надземные органы пустырника уменьшенного в значительных количествах содержат фенилпропаноиды. Возможен ли их вклад в фармакологическую активность?

Заключение

Диссертационная работа Соколовой Яны Вадимовны «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, является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой, посвященной решению важной научной задачи в области фармацевтической химии и фармакогнозии по обоснованию внедрения в медицинскую практику нового вида лекарственного растительного сырья – пустырника уменьшенного травы и разработки на его основе экстракта сухого.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных выводов и обоснованности результатов 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 её автор, Соколова Яна Вадимовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Соколовой Яны Вадимовны заслушан и утвержден на заседании специализированной секции Учёного совета ФГБНУ ВИЛАР по поиску биологически активных веществ и разработке лекарственных растительных препаратов (Протокол № 2 от 11 марта 2024 года).

Руководитель центра химии
и фармацевтической технологии
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский
институт лекарственных
и ароматических растений»,
доктор фармацевтических наук

Сайтель Ольга Леонидовна

(Шифр специальности: 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

«11» сентября 2024 г.

Подпись доктора фармацевтических наук Сайтель О.Л. заверяю

Учёный секретарь ФГБНУ ВИЛАР
кандидат фармацевтических наук

Семкина Ольга Александровна



М.П.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)
Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр.1
Тел.: +7 (495) 388-55-09
email: vilarnii@mail.ru
Сайт: <https://vilarnii.ru/>