

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Дайронас Жанны Владимировны на диссертацию Шереметьевой Анны Сергеевны «Тимьян Маршалла (*Thymus marschallianus* Willd.): ресурсный потенциал в Саратовской области, анализ химического состава и фармакологической активности извлечений», представленную в Диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы исследования

Лекарственные препараты растительного происхождения широко используют при терапии различных заболеваний как по назначению врача, так и в формате ответственного самолечения. Учитывая природные богатства России расширение номенклатуры официальных видов, позволяющих обеспечить отечественную фармацевтическую промышленность стабильной сырьевой базой, остаётся приоритетным направлением научных исследований в области фармакогнозии. Особый интерес представляют родственные виды, имеющие широкий ареал, но недостаточно изученные в химическом отношении. Так в 2016 году Старчак Ю.А. в своей докторской диссертации «Фармакогностическое изучение растений рода тимьян (*Thymus* L.) как перспективного источника получения фитопрепаратов» в качестве объектов исследования использовала траву *Thymus pallasianus* Н. Braun, *Thymus cretaceus* Klok. et Shost., *Thymus serpyllum* L., *Thymus pulegioides* L., *Thymus marshallianus* Willd., *Thymus dimorphus* Klok. et Shost., *Thymus czhernjajevii* Klok. et Shost, заготовленную в 2009-2015 годах в Курской, Белгородской, Орловской, Брянской,

Воронежской областях России в фазу цветения растений и высушенную воздушно-теневым способом.

На территории Российской Федерации зарегистрировано сорок лекарственных препаратов отечественного и зарубежного производства и шесть фармацевтических субстанций, получаемых из травы *Thymus vulgaris* или *Thymus serpyllum*. Формы выпуска представлены измельчённым лекарственным растительным сырьём, для изготовления настоя, сиропами, таблетками, содержащими экстракты, как монокомпонентными, так и в составе сборов и комплексных средств. Исходя из того, что фармакологическое действие связано с биологически активными веществами, извлекаемыми из сырья водой или спиртом различных концентраций, раздел «Количественное определение» соответствующих частных фармакопейных статей XIV издания Государственной фармакопеи Российской Федерации нормирует содержание для травы *Thymus vulgaris* эфирного масла, суммы флавоноидов в пересчёте на лютеолин-7-гликозид (цинарозид), экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом 70%; *Thymus serpyllum* – суммы флавоноидов в пересчёте на лютеолин-7-О-глюкозид; экстрактивных веществ, извлекаемых водой, спиртом 30%.

Таким образом, расширение номенклатуры официальных видов рода *Thymus* возможно путём изучения состава фенольных соединений и эфирного масла отдельных представителей. На накопление данных биологически активных соединений влияют различные факторы, в том числе климатические. Учитывая, что Саратовская область расположена южнее регионов, в которых заготавливали траву видов рода *Thymus*, актуально изучение как химического состава лекарственного растительного сырья, так и ресурсоведческие исследования. Данное научное направление и выбрала А.С. Шереметьева для написания своей диссертации.

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

Научные положения диссертационной работы А.С. Шереметьевой базируются на результатах достаточном объёме экспериментального материала,

полученного с использованием современного оборудования и методов анализа. Научные выводы и рекомендации логически вытекают из результатов исследования и непротиворечивы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Новизна проведённых исследований очевидна и заключается в том, что автором были получены новые экспериментальные данные на основании анализа образцов лекарственного растительного сырья, заготовленных в разных районах Саратовской области. А.С. Шереметьевой разработан комплексный подход к идентификации травы *Thymus marschallianus* и *Thymus serpyllum*: получены сравнительные данные об особенностях строения и люминесценции листьев, цветков, стеблей с помощью люминесцентной микроскопии, а также спектральные характеристики и характеристики зон адсорбции на хроматограммах.

С использованием тонкослойной хроматографии, спектрофотометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием проведён сравнительный анализ фенольных соединений в водных, спиртовых извлечениях и эфирного масла травы *Thymus marschallianus* и *Thymus serpyllum*, заготовленных в Саратовской области.

Для водных и спиртовых извлечений травы исследуемых видов экспериментах *in vivo* установлена безопасность, выявлена их противоопухолевая активность; антидепрессивная, анксиолитическая активности и влияние на когнитивные функции лабораторных животных не установлены; *in vitro* – антирадикальная и антимикробная.

Впервые изучены ресурсы *Thymus marschallianus* на территории Саратовской области, проведена оценка эксплуатационного запаса и объём возможной ежегодной заготовки его травы.

Доказана возможность инфракрасной сушки травы *Thymus marschallianus* по результатам оценки внешних признаков, спектральных и хроматографических характеристик, содержания эфирного масла,

экстрактивных веществ, суммы флавоноидов, дубильных веществ, а также антирадикальной активности, определённой *in vitro*.

Достоверность результатов подтверждена многократными экспериментами на современном поверенном оборудовании, сопоставлением с имеющимися литературными данными полученных и статистически обработанных результатов исследований.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость проведённых исследований заключается в научном обосновании возможности применения травы *Thymus marschallianus*, являющегося близкородственным видом фармакопейного *Thymus serpyllum* и имеющего наибольшее распространение на территории Саратовской области, в качестве лекарственного растительного сырья.

Результаты изучения сырьевых запасов *Thymus marschallianus* в Саратовской области обосновывают перспективность заготовки растительного сырья этого вида, массово произрастающего на данной территории.

Проведённый сравнительный анализ внешних признаков, спектральных характеристик, характеристик зон адсорбции на хроматограммах, количественного содержания экстрактивных веществ, суммы флавоноидов и эфирного масла травы *Thymus marschallianus* при разных видах сушки показывает, что исследуемые параметры сырья при воздушно-теневого сушке не уступают таковым при инфракрасном способе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (пунктам 2, 5, 6).

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Основные положения диссертационной работы апробированы на российских и международных научно-практических конференциях, проходивших

с 2019 по 2024 годы.

По материалам диссертационного исследования А.С. Шереметьевой опубликовано 37 работ, в том числе научных статей в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук – 12; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 3, Web of Science – 1; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 14; иных публикации по результатам исследования – 7.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Шереметьевой А.С. изложена на 196 страницах текста в компьютерном наборе, содержит 55 рисунков (из них 8 в приложениях) и 41 таблицу (из них 8 – в приложениях), список литературы представлен 215 источниками, в том числе 78 на иностранном языке. Диссертация включает введение, обзор литературы (1 глава), описание материалов и методов исследования (1 глава), четыре главы экспериментальных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и шести приложений, содержащих некоторые результаты эксперимента и материалы внедрения.

Во введении приведены данные об актуальности и степени разработанности темы исследования, поставлена цель и определены задачи исследования, обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, указана методология и методы исследования, личный вклад автора, основные положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, степень достоверности научных положений и выводов, апробация, публикация и внедрение результатов исследования, связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки, кратко охарактеризована структура и объём диссертации.

В первой главе, посвящённой обзору литературы, автор приводит сравнительную характеристику анатомо-морфологических признаков цельной травы *Thymus marschallianus* и *Thymus serpyllum*, характеризует сырьевую базу на территории Саратовской области, химический состав и фармакологические свойства. Завершается глава выводами, что исследования химического состава и фармакологической активности экстракционных препаратов из травы *Thymus marschallianus*, полученных разными способами, фрагментарны и не систематизированы, часто носят противоречивый или недостаточно полный характер.

Вторая глава содержит информацию о базе исследования, описание использованных объектов, методов и оборудования, приводятся методики анализа.

В главе 3 приводятся результаты разработки комплексного подхода к идентификации измельчённого сырья *Thymus marschallianus* и *Thymus serpyllum*, в том числе с помощью люминесцентной микроскопии, и химического анализа водных, спиртовых извлечений и эфирного масла. Уточнены известные данные подлинности, а для травы *Thymus marschallianus* впервые указаны дополнительные анатомо-диагностические признаки, описаны особенности строения и люминесценции листьев, цветков, стеблей. В ходе проведённого фитохимического анализа автором выявлены сходства и различия по качественному составу и количественному содержанию преимущественно фенольных соединений водных и спиртовых извлечений, а также компонентов эфирного масла.

Глава 4 посвящена скрининговым исследованиям фармакологической активности водных и спиртовых извлечений, эфирного масла из травы *Thymus marschallianus* и *Thymus serpyllum*.

Изучена безопасность водных и спиртовых извлечений из травы *Thymus marschallianus* и *Thymus serpyllum*, антирадикальная, противоопухолевая активность. Выявлено отсутствие у изучаемых извлечений антидепрессивной, анксиолитической активностей и воздействия на когнитивные функции

животных Установлено антибактериальное действие извлечений и эфирного масла обоих видов в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

В главе 5 приводятся результаты ресурсоведческого исследования и оценки сырьевых запасов *Thymus marschallianus* в 37 районах Саратовской области. Определены эксплуатационный запас сырья и объём возможных ежегодных заготовок.

В главе 6 автор обосновывает возможность применения инфракрасного способа сушки для травы *Thymus marschallianus*, сравнивая с воздушно-теневым по результатам содержания основных биологически активных веществ. Установлено, что для *Thymus marschallianus* инфракрасная сушка при температуре 30-32°C позволяет сократить время сушки до двух суток, при этом такой способ позволяет сохранить большее количество и флавоноидов, не изменяя показатели качества и содержание дубильных веществ, эфирных масел.

Каждая глава завершается краткими выводами. Общие выводы в полном объёме отражают полученные автором результаты и соответствуют задачам исследования, поставленным в работе.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации, проиллюстрирован фотографиями, графиками, спектрами.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам диссертационной работы А.С. Шереметьевой, несомненно, стоит отнести большой экспериментальный материал, полученном с использованием широкого набора современных инструментальных методов анализа. Диссертация иллюстрирована фотографиями травы *Thymus marschallianus* и её микродиагностических признаков, хроматограммами, спектрами, картографическими материалами, что подтверждает наличие

первичной документации у автора. Текст работы написан научным языком, разделы изложены логично.

Несмотря на общее положительное впечатление от работы, при её рассмотрении возникли некоторые вопросы и замечания:

1. Почему для получения извлечений в главе 2 описана методика с использованием спирта этилового 95%, нагревания и хлороформа, а далее приводится методика количественного определения суммы флавоноидов с использованием этанола 70%? Как коррелируют эти данные? Почему растворителем выбора не стал спирт этиловый 70%, чаще применяемый в промышленности при производстве настоек и экстрактов, а также используемой в методике количественного определения суммы флавоноидов в ГФ XIV ФС.2.5.0047.15 «Чабреца трава»?
2. В главе 2 не указано точное количество заготовленных образцов сырья *Thymus marschallianus* и приобретённых *Thymus serpyllum*, а в таблице 8 главы 3 фигурирует по 7 образцов каждого изучаемого вида, полученных каждый год с 2017 по 2023 гг. При сравнительном анализе содержания других фенольных соединений не указано сколько образцов сырья использовано: по одному каждого вида или среднее из нескольких?
3. Почему при анализе содержания суммы дубильных веществ в водных и спиртовых извлечениях используется масса, а не объём, как при анализе жидких лекарственных форм и как далее описано для определения флавоноидов?
4. Какие базы веществ для сравнения использованы при анализе методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием?
5. По результатам сравнительного изучения химического состава *Thymus marschallianus* и *Thymus serpyllum* можно ли рекомендовать оба вида как источник травы тимьяна (*Thymi herba*)? Соотносятся ли предложенные нормы качества с фармакопейными? Почему из двух фармакопейных видов для сравнения выбран *Thymus serpyllum*, а не *Thymus vulgaris* или оба вида?

6. Насколько репрезентативны результаты ресурсоведческих исследований, проведённых только в 2023 году?
7. Какие лекарственные препараты или биологически активные вещества использовали в качестве сравнения при определении антимикробной и противоопухолевой активности водных и спиртовых извлечений *Thymus marschallianus* и *Thymus serpyllum* *in vitro* и *in vivo*?
8. По каким внешним или микроскопическим признакам можно отличить *Thymus marschallianus* от *Thymus cimicinus* и *Thymus guberlinensis*, занесённых в Красную книгу Саратовской области?
9. В списке литературы встречается учебное издание, что в научной работе на наш взгляд некорректно.

Однако указанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не снижают научной и практической ценности диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Шереметьевой Анны Сергеевны на тему: «Тимьян Маршалла (*Thymus marschallianus* Willd.): ресурсный потенциал в Саратовской области, анализ химического состава и фармакологической активности извлечений» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по расширению номенклатуры фармакопейного лекарственного растительного сырья за счёт внедрения в медицинскую и фармацевтическую практику исследуемого вида в качестве перспективного источника биологически активных веществ для разработки отечественных лекарственных препаратов, имеющей существенное значение для современной фармакогнозии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утверждённого

приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Шереметьева Анна Сергеевна заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент –

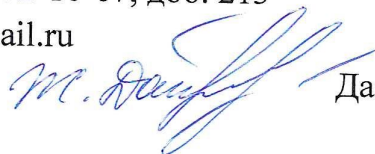
доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (специальность 14.04.02 –Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

Телефон +7 (8793) 32-16-67, доб. 213

e-mail: daironas@mail.ru

02.09.2025



Дайронас Жанна Владимировна



Подпись(и) <i>Дайронас</i>
Заверяю: <i>Татьяна Николаевна</i> Заместитель начальника отдела правового и кадрового обеспечения Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России