

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, профессора кафедры фармакогнозии и ботаники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Дроздовой Ирины Леонидовны на диссертационную работу Колосовой Ольги Александровны на тему: «Сравнительное фармакогностическое изучение сырья валериан сомнительной и волжской, произрастающих на территории Воронежской области», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность избранной темы

В настоящее время большое количество фармакогностических исследований направлено на поиск новых источников получения лекарственных растительных препаратов, что достигается за счет внедрения в медицинскую практику видов растений, относящихся к одному с фармакопейными видами роду. Зачастую, присвоение статуса официальных и возможность использования для близкородственных видов ограничена их способностью к полиморфизму, в результате чего возникают многочисленные промежуточные формы.

К растениям, для которых характерно данное явление, относятся многочисленные виды рода *Valeriana* L. Представители сборного цикла валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L. s. I.) используются заготовителями для получения лекарственного растительного сырья. Однако, фармакопейным видом из этого сборного цикла является лишь валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.). Для решения вопроса научного обоснования возможности использования в медицинской практике других видов сборного цикла, родственных официальным, необходимо иметь представление об их химическом составе и количественном содержании целевых групп биологически активных веществ (БАВ).

Перспективным направлением современной фармакогнозии является также изучение фитохимического состава частей лекарственных растений, которые являются побочным продуктом при заготовке фармакопейных видов сырья, что позволит расширить сырьевую базу и использовать дополнительные источники БАВ.

Однако информация о химическом составе и количественном содержании различных групп БАВ для валерианы волжской (*Valeriana wolgensis* Kazak.) и валерианы сомнительной (*Valeriana dubia* Bunge), входящих в сборный цикл валерианы лекарственной, довольно ограничена.

Все вышесказанное определяет необходимость и актуальность настоящего исследования.

Цель работы заключалась в сравнительном фармакогностическом изучении сырья (корневищ с корнями и травы) валериан сомнительной и волжской, произрастающих на территории Воронежской области, для научного обоснования возможности их использования в производстве лекарственных растительных препаратов.

Для достижения поставленной цели автором сформулированы задачи, которые были успешно решены в процессе экспериментального выполнения диссертационного исследования.

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

Диссертационная работа Колосовой О.А. выполнена на современном научном уровне с использованием методов фармакогностического анализа, комплекса физико-химических методов на поверенном оборудовании. Автором проделан большой объем экспериментальной работы, которая легла в основу научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе.

Проведенное исследование базируется на достаточно большом объеме источников литературы, проработанных автором. Работа была апробирована

на конференциях различного уровня и результаты исследований опубликованы в рецензируемых журналах, индексируемых в базе данных РИНЦ и Scopus. Полученные в ходе выполнения диссертации данные статистически обработаны, методики валидированы в соответствии с действующей нормативной документацией.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации несомненна.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Достоверность научных положений базируется на достаточном объеме теоретических и экспериментальных данных, подтверждена статистической обработкой экспериментальных данных согласно требованиям ГФ РФ.

Исследования выполнены с использованием современных физико-химических методов анализа (капиллярный электрофорез, газо-жидкостная хроматография (ГЖХ), хромато – масс – спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), спектрофотометрия (СФМ)) на сертифицированном оборудовании.

На основании глубокого анализа литературы автором выявлены перспективные для изучения виды рода *Valeriana* L., широко распространенные на территории Воронежской области.

Автором установлены основные морфолого-анатомические признаки травы валериан изучаемых видов, уточнены и дополнены сведения о признаках корневищ с корнями. Выявленные признаки визуализированы и представлены в виде микрофотографий. Люминесцентная микроскопия к анализу изучаемых видов была применена впервые.

В работе впервые получены данные о составе элементного комплекса и особенность в накоплении отдельных элементов в подземных органах и траве исследуемых видов исследуемых валериан. Установлено, что изученные

образцы являются экологически безопасными, а территории могут быть рекомендованы для массовой заготовки ЛРС в промышленных масштабах.

Автором с помощью современных методов анализа получены новые данные, касающиеся сравнительного фитохимического состава основных групп БАВ корневищ с корнями и травы изучаемых растений рода *Valeriana* L. (эфирных масел, сесквитерпеновых кислот, полисахаридов, простых сахаров, аминокислот, органических кислот, фенольных соединений).

Без проведения специальной пробоподготовки впервые получены индивидуальные ИК-спектры измельченных подземных органов и травы исследуемых видов валериан, установлены специфические полосы поглощения, определяющие видовую принадлежность.

С использованием метода компьютерного моделирования, *in silico*, спрогнозированы вероятные виды фармакологической активности, а также побочные эффекты для БАВ валериан изучаемых видов.

В результате исследований на лабораторных животных было установлено наличие выраженной седативной и адаптогенной активностей у спиртовых извлечений из подземных органов исследуемых видов валериан. Наиболее высокие показатели по всем видам изучаемых фармакологических свойств показали извлечения из сырья валерианы сомнительной (как по сравнению с валерианой волжской, так и по сравнению с сырьем фармакопейного вида – валерианы лекарственной).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость работы вытекает из экспериментальных данных, полученных на основании проведенных исследований. Результаты морфолого-анатомического изучения травы исследуемых видов валериан позволили сформулировать критерии оценки их подлинности.

Автором разработаны инструкции по заготовке травы валерианы волжской и валерианы сомнительной, зарегистрированные ФГБНУ

«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений».

Результаты, полученные диссертантом, могут стать основой для дальнейшего изучения и последующего включения наиболее перспективных видов из цикла валерианы лекарственной в нормативную документацию, а также получения лекарственных растительных препаратов на их основе. Показана возможность комплексного использования изучаемых валериан в качестве перспективного источника БАВ с разносторонней фармакологической активностью за счет нового вида сырья – травы.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедр фармацевтической химии и фармацевтической технологии, управления и экономики фармации, микологии и ботаники ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации Колосовой О.А. соответствуют паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (направления исследований – пункты 5,6,7).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основные научные результаты исследований опубликованы в 19 работах, в том числе научных статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России – 9; статьях в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 2; WoS -1; иные публикации по результатам исследования – 7.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Структура диссертационной работы традиционна. Последовательность изложения работы и содержание глав соответствует цели и задачам диссертационного исследования.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных экспериментальных исследований, общих выводов, списка сокращений, списка литературы и трех приложений. Работа изложена на 281 странице машинописного текста, содержит 82 рисунка и 47 таблиц. Список литературы включает 236 источников, в т.ч. 64 на иностранном языке.

Во введении диссертантом обоснована актуальность темы исследования, показана степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, отражена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, описан личный вклад автора, представлена информация об апробации результатов работы и их изложение в научной печати.

Первая глава представляет собой обзор литературы, включающий ботаническую характеристику исследуемых видов валериан, приводятся данные по химическому составу подземных и надземных органов различных видов валериан из сборного цикла валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L.s.l). Изложены современные подходы к стандартизации корневищ с корнями валерианы лекарственной, описываются фармакологические свойства, а также применение в медицине подземных и надземных органов валериан.

Во второй главе отражены материалы и методы исследования, приводится описание объектов исследования (район заготовки, условия сбора и сушки сырья), обозначены ссылки на используемые методики.

В 3-6 главах представлены собственные экспериментальные исследования автора.

Третья глава посвящена изучению морфологических и анатомо-диагностических признаков подземных органов и травы исследуемых видов валериан. С помощью классической и люминесцентной микроскопии установлены диагностические анатомические признаки, выявлены особенности строения.

В четвертой главе приводятся данные сравнительного анализа минерального состава корневищ с корнями и травы исследуемых видов валериан и почвы с места произрастания, проведена оценка способности к накоплению объектами исследования токсичных элементов, рассчитаны значения коэффициентов биологического накопления. Проведенный автором анализ полученных результатов позволил обоснованно сделать вывод об экологической безопасности сырья (по содержанию радионуклидов, остаточных органических пестицидов и токсичных элементов), заготовленного на изучаемых территориях.

Пятая глава содержит результаты сравнительного анализа профиля БАВ подземных и надземных органов валерианы волжской (*Valeriana wolgensis* Kazak.) и валерианы сомнительной (*Valeriana dubia* Bunge) с использованием различных физико-химических методов анализа (капиллярный электрофорез, ГХ-МС, ВЭЖХ, СФМ, хромато-масс-спектрометрия, тонкослойная хроматография (ТСХ)). Разработана методика определения количественного содержания флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в траве изучаемых видов валериан. Методом ИК-спектроскопии выявлены характеристические частоты поглощения, установлено наличие и характер образования водородных связей между молекулами БАВ в сырье.

Шестая глава содержит результаты по исследованию седативной и адаптогенной активностей спиртовых извлечений из подземных органов валерианы сомнительной и волжской.

Каждая глава диссертации заканчивается заключением по главе, которое полностью отражает содержание данной главы и анализ полученных автором экспериментальных данных.

Общие выводы полностью отражают результаты проведенных исследований и свидетельствует о выполнении задач, сформулированных во введении, а также содержат практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Список сокращений приводит расшифровку условных обозначений и сокращений, используемых в тексте работы.

Список литературы содержит 236 источников (в т.ч. 64 на иностранном языке), составлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТа и отражает современное состояние исследований отечественных и зарубежных авторов по теме диссертации.

Приложения содержат результаты моделирования возможных видов фармакологической активности с помощью электронного ресурса *Pass-online* и акты внедрения результатов диссертационного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Структура, содержание автореферата отражают содержание, текст и выводы диссертации. Общие выводы, имеющиеся в диссертационной работе и автореферате, совпадают.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Колосовой О.А. по своей структуре и содержанию представляет собой классическую фармакогностическую работу, основанную на большом объеме экспериментальных данных; изложена научным языком, хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками, аккуратно оформлена. Материал работы подан логично, легко читается.

Оценивая положительно работу Колосовой О.А. в целом, следует отметить некоторые предложения и пожелания по ее содержанию и оформлению:

1. На наш взгляд, ботаническую характеристику изучаемых видов (валерианы волжской и валерианы сомнительной) как близкородственных видов к официальному виду (валериане лекарственной) по морфологическим признакам (глава 1, раздел 1.2) для большей наглядности желательно было бы представить не только в виде текста, но также и в форме таблицы. Аналогичную сравнительную таблицу целесообразно было представить по химическому составу при написании раздела 1.4.1. (Биологически активные вещества лекарственных валериан).

2. При сравнительном изучении элементного состава корневищ с корнями валерианы лекарственной (глава 4.2, таблица 14) были использованы образцы из различных мест культивирования (Воронежская область, г. Харьков, г. Запорожье, Кировоградская область, г. Ярославль). Однако в главе 2 (раздел 2.1 «Объекты исследования») эта информация не отражена. На наш взгляд, в данном разделе целесообразно указать все объекты и места заготовки, которые Вы исследовали в работе.

3. В работе встречаются отдельные опечатки и стилистические неточности.

Также при прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. При морфологическом описании корневищ с корнями валериан и травы (раздел 3.1 – таблица 5, рис. 17,18,19), а также при микроскопическом изучении корневищ с корнями исследуемых видов (раздел 3.2) и травы валерианы (раздел 3.3) Вами установлено, что все виды имеют схожие характеристики. Какие макро- и микропризнаки Вы предлагаете использовать для достоверной дифференциальной диагностики сырья разных видов валериан?

2. Почему при определении одного из товароведческих показателей (экстрактивных веществ) для корневищ с корнями Вы использовали спирт этиловый 70%, а для травы – спирт этиловый 20%? (стр. 98).

3. В разделе 5.2.3. приведены результаты изучения состава жирных кислот в подземных органах и семенах валериан волжской и сомнительной. С какой целью Вы исследовали семена?

4. В разделе 5.3.6.1 представлены результаты изучения компонентного состава эфирного масла корневищ с корнями валерианы лекарственной. Чем можно объяснить существенные различия в компонентном составе эфирного масла, полученного Вами экспериментально (идентифицировано 83 соединения) и эфирных масел коммерчески доступных образцов различных производителей (в которых идентифицировано от 16 до 36 соединений)?

Однако отмеченные предложения и пожелания не являются принципиальными и не влияют на общую положительную оценку работы, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности и актуальности выполненного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Колосовой Ольги Александровны на тему: «Сравнительное фармакогностическое изучение сырья валериан сомнительной и волжской, произрастающих на территории Воронежской области» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение научно-практической задачи по расширению отечественной сырьевой базы лекарственного растительного сырья валерианы сборного цикла лекарственная и научному обоснованию возможности заготовки близкородственных видов с целью получения лекарственных растительных препаратов.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Колосова Ольга Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент, доктор фармацевтических наук (специальность 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия (15.00.02 - Фармацевтическая химия и фармакогнозия)), доцент, профессор кафедры фармакогнозии и ботаники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3.
Телефон: +7(4712)588-135
Адрес электронной почты: kurskmed@mail.ru

« 27 » февраля 2023 г.

Ирина Леонидовна Дроздова Дроздова Ирина Леонидовна

Подпись Дроздовой И.Л. заверяю:

Начальник управления персоналом и кадровой работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Наталья Николаевна Сорокина Сорокина Наталья Николаевна