

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

главного научного сотрудника отдела химии природных соединений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора РАН Зилфикарова Ифрата Назимовича 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 темы

В настоящее время внимание потребителя все больше привлекают лекарственные средства растительного происхождения, что связывают с их эффективностью, безопасностью использования, наличием минимального количества побочных и токсических эффектов. Для удовлетворения потребности населения в подобных препаратах перед фармацевтической промышленностью стоит проблема расширения ассортимента лекарственного растительного сырья (ЛРС) для получения новых лекарственных растительных препаратов (ЛРП). Одним из путей решения этой проблемы является мобилизация видов растений, систематически близких к официальным, а также обоснованная заготовка и других органов и частей лекарственных растений, не отраженных в нормативной документации. С этой точки зрения значительный интерес представляют растения рода *Valeriana* L., цикла валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L. s. I.). К фармакопейному виду относится валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.), которая имеет многочисленные близкородственные виды, по разным данным от 9 до 11 на территории РФ. Потребность в данном ЛРС в настоящее время на 80% восполняется импортным сырьем, производимым в Китае и Польше, что является угрозой для обеспечения населения РФ востребованными ЛРП на основе валерианы лекарственной.

Из числа растений, представителей цикла валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L. s. I.), в Воронежской области произрастают валериана волжская (*Valeriana wolgensis* Kazak.) и валериана сомнительная (*Valeriana*

dubia Bunge), которые близки по химическому составу, сходны по морфологии и в научной литературе рекомендованы к применению в медицинской практике наравне с валерианой лекарственной. В публикациях отечественных и зарубежных ученых отражены некоторые результаты изучения биохимических аспектов систематики и филогении указанных видов. Вместе с тем следует отметить, что исследование комплекса биологически активных веществ (БАВ) подземных органов и травы видов валерианы флоры Воронежской области практически не осуществлялось. В связи с изложенным, научные исследования, выполненные Колосовой О.А., являются актуальными и своевременными. В соответствии с поставленной целью диссертантом сформулированы задачи исследования, которые были решены в ходе выполнения диссертационной работы.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, подтверждены и обоснованы использованием современных физико-химических методов исследования, поверенного оборудования, тщательностью в планировании эксперимента и полученными экспериментальными данными. При выполнении работы соискателем был проанализирован большой объем современных отечественных и зарубежных источников литературы и проведено значительное количество экспериментальных исследований. Полученные в ходе выполнения диссертации данные статистически обработаны. Все вышесказанное указывает на должную обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, так как это гарантировано валидацией методик анализа и применением корректных методов статистической обработки данных.

Научная новизна состоит в том, что автором впервые установлены отличительные анатомо-диагностические признаки травы изучаемых видов валерианы и проведена оценка их вариабельности с применением для этих целей различных современных методов микроскопических исследований, в том числе люминесцентной микроскопии. Диссертантом впервые показана возможность и перспективность использования люминесцентной микроскопии для идентификации видов рода *Valeriana* L.

С использованием современных физико-химических методов анализа

(капиллярный электрофорез, газо-жидкостная хроматография, хромато-масс - спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия) получены новые данные о составе БАВ первичного и вторичного синтеза валерианы волжской и валерианы сомнительной и установлены сходства и различия в химическом составе для каждого вида.

Установлены показатели качества корневищ с корнями и травы исследуемых видов валерианы, разработаны и валидированы методики количественного определения флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в траве исследуемых видов валерианы.

Установлено, что изучаемые виды валерианы не являются концентраторами токсичных элементов, радионуклидов и остаточных органических пестицидов.

Впервые исследованы ИК-спектры корневищ с корнями и травы валерианы волжской и валерианы сомнительной, и выявлены специфические полосы поглощения, характеризующие их видовую принадлежность.

В скрининговых исследованиях на лабораторных животных определены седативная, адаптогенная и актопротекторная активности для спиртовых извлечений корневищ с корнями валерианы волжской и валерианы сомнительной.

С помощью компьютерного моделирования выявлены основные направления дальнейших доклинических исследований фармакологической активности для БАВ из травы изучаемых видов валерианы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В результате морфолого-анатомических исследований предложены параметры, позволяющие оценить подлинность подземных и надземных органов валерианы с использованием световой микроскопии и люминесцентного микроскопического анализа.

В результате комплексного фитохимического исследования установлены особенности в накоплении целевых групп БАВ для корневищ с корнями и травы валерианы волжской и валерианы сомнительной. Проведенные фитохимические исследования послужили базой для разработки методик оценки качества травы валерианы.

Полученные экспериментальные данные сравнительного фармакогностического изучения высушенной травы изучаемых видов валерианы использованы при разработке Инструкций по заготовке ЛРС, одобренных специалистами ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Материалы диссертационного исследования внедрены для проведения

учебных занятий при реализации дисциплины «Фармакогнозия» и учебной практики по фармакогнозии для студентов, обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация»; дисциплины «Фармакогнозия» и производственной практики по фармакогнозии для ординаторов, обучающихся по специальности 33.08.03 «Фармацевтическая химия и фармакогнозия». Предлагаемое внедрение используется также при проведении научно-исследовательских работ по стандартизации и оценке качества ЛРС (Акт внедрения от 10.09.2021). Полученные результаты сравнительного изучения анатомо-морфологических признаков исследуемого сырья используются в курсах «Ботаника», «Учебная практика по ботанике», «Лекарственные растения Центрального Черноземья», которые реализуются для обучающихся фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (Акт внедрения от 20.11.2021), а также при проведении занятий на курсах повышения квалификации провизоров и фармацевтов на фармацевтическом факультете Воронежского госуниверситета по тематике фармакогностического анализа и проблем идентификации близкородственных видов лекарственных растений, произрастающих на территории Воронежской области (Акт внедрения от 26.12.2021).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертационной работы Колосовой О.А. соответствуют пунктам 5, 6 и 7 паспорта научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По материалам диссертации опубликовано 19 работ, в их числе 9 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 статья в издании, индексируемой в международной базе WoS.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 281 стр. машинописного текста, содержит 82 рисунка и 47 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав экспериментальных исследований, выводов и трех приложений, которые содержат акты внедрений, результаты валидации методик и данные исследований *in silico* (32 стр.). Список литературы включает 236 источников, в т.ч. 64 иностранных.

Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационного

исследования и сведения о степени ее разработанности, цели и задачи исследования. Сформулированы научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Раздел содержит информацию о внедрениях, апробациях, публикациях по материалам диссертации.

Первая глава посвящена обзору литературных источников (как отечественных, так и зарубежных авторов). Приведен обзор ботанико-фармакогностических исследований выбранных растительных объектов: валерианы волжской (*Valeriana wolgensis* Kazak.) и валерианы сомнительной (*Valeriana dudia* L.). Приведены данные литературных источников по особенностям накопления БАВ различными представителями цикла валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.s.I). Проанализированы основные подходы к стандартизации и оценке качества корневищ с корнями валерианы лекарственной и препаратов на их основе. Приведены данные по фармакологической активности БАВ и препаратов, полученных из корневищ с корнями валерианы.

Вторая глава содержит описание используемых в работе объектов, материалов и методов исследования, краткую характеристику использованного в ходе исследований аналитического оборудования.

В третьей главе представлены результаты научных исследований, связанных с изучением диагностических признаков подземных органов и травы исследуемых видов валерианы. С помощью методов микроскопического анализа - классической визуальной микроскопии и люминесцентной микроскопии, выявлены и охарактеризованы анатомические признаки, которые могут быть использованы для определения подлинности растительного сырья при проведении фармакогностического анализа.

Четвертая глава посвящена изучению макро- и микроэлементного состава подземных органов и травы исследуемых видов валерианы. Результаты выполненных исследований позволяют сделать заключение об экологической безопасности сырья исследуемых видов валерианы.

В пятой главе автором описаны результаты сравнительного изучения соединений первичного и вторичного биосинтеза в сырье изучаемых видов валерианы, полученные с использованием различных методов физико-химического анализа: УФ- и ИК-спектрофотометрии, капиллярного электрофореза, ВЭЖХ, хромато-масс-спектрометрии и др.

В ходе анализов автором выявлены особенности накопления в исследуемых видах основных групп БАВ, установлены целевые группы БАВ для травы исследуемых видов валерианы и разработаны методики их определения. В данной главе также нашли отражение результаты применения ИК-спектрометрии для экспрессной идентификации и оценки

доброкачественности ЛРС исследуемых видов валерианы.

В шестой главе отражены результаты сравнительных исследований седативной активности спиртовых извлечений корневищ с корнями изучаемых видов валерианы на лабораторных животных.

Каждая глава завершается выводами, обобщающими полученные соискателем результаты исследования.

Общие выводы отражают результаты решения задач, поставленных автором при реализации цели диссертационной работы.

Приложения содержат результаты моделирования возможных видов фармакологической активности БАВ, обнаруженных в ЛРС исследуемых видов валерианы, с помощью электронного ресурса *PASS-online*, а также Акты внедрения результатов диссертационного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения диссертации. Актуальность темы, степень ее разработанности, цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад соискателя, соответствие диссертационного исследования паспорту научной специальности ВАК, связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук, публикации, описание объема и структуры диссертации, общие выводы по работе, отраженные в диссертации и автореферате, совпадают.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Несомненными достоинствами выполненной работы являются научно-обоснованные структура и последовательность проведенных автором экспериментов, их детальная проработка, логичность изложения полученных результатов, оформление рисунков, таблиц, формулировка выводов и заключений.

При ознакомлении с работой возникли следующие замечания и вопросы:

1. В тексте диссертации и в Инструкциях по заготовке сырья Вы указываете, что исследуемые Вами виды валерианы относятся к ряду *Valeriana officinalis* L.s.l., отмечая при этом необходимость внесения дополнений к действующей ФС. Почему по итогам выполненной работы не был сформулирован проект Изменений или проект ФС в новой редакции? Или эти виды все же рассматриваются в качестве самостоятельного источника

лекарственного растительного сырья?

2. В работе отмечено, что ресурсная база дикорастущих растений валерианы волжской и валерианы сомнительной достаточна для промышленно значимой заготовки сырья, однако числовых данных не приведено. Вместе с тем известно, что основные потребности сырья валерианы лекарственной покрываются за счет ее культивирования. Что известно о возможности культивирования исследуемых Вами видов валерианы?

3. Как Вы планируете осуществлять заготовку подземных и надземных органов одновременно с одной территории, если заготовка травы в фазу цветения способна привести к снижению БАВ в подземных органах и, наоборот, оптимальная заготовка корневищ с корнями возможна в период отмирания надземной части или до начала онтогенеза?

4. Отмечая перспективу развития ИК-спектроскопии для идентификации профиля растительных БАВ, необходимо отметить, что анализ порошка ЛРС имеет множество недостатков, в первую очередь, низкую селективность. Почему для ее повышения не предлагается хотя бы минимальная пробоподготовка или комплекс методов в виде алгоритма испытаний, включая ИК-спектроскопию?

В тексте обнаруживаются опечатки и некорректные определения, в частности, «валерианы России», «воронежские валерианы» и др., однако их число невелико и не сказывается на положительном восприятии диссертации.

Сделанные замечания и высказанные вопросы не снижают достоинств выполненного диссертационного исследования и не влияют на общее положительное впечатление от работы.

Заключение

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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение научно-практической задачи по обоснованию возможности применения близкородственных валериане лекарственной видов для использования фармацевтической промышленностью в производстве лекарственных растительных препаратов и решения задачи импортозамещения ценного лекарственного растительного сырья.

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 ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник отдела химии природных соединений
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
(ФГБНУ ВИЛАР, 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7, тел: +7(495)3885509,
e-mail: vilarnii@mail.ru)

доктор фармацевтических наук

(специальность 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия
(15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия)),

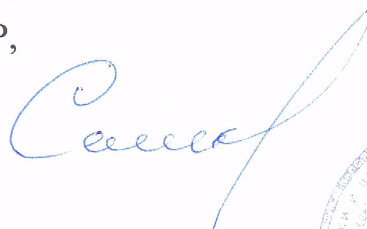
профессор РАН

 Зилфикаров Ифрат Назимович

«17» ноября 2023 г.

Подпись И.Н. Зилфикарова заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ ВИЛАР,
кандидат фармацевтических наук



О.А. Семкина

