

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский
институт лекарственных и ароматических
растений» (ФГБНУ ВИЛАР)
доктор сельскохозяйственных наук,
академик РАН


Сидельников Н.И.

«22»  2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Красюк Екатерины Васильевны на тему: «Фармакогностическое исследование видов монарды, интродуцируемых на территории Республики Башкортостан», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Актуальность темы

В настоящее время одним из перспективных направлений научных исследований является поиск и выявление новых видов эфиромасличных растений, как источников ценных биологически активных веществ, и создание на их основе лекарственных средств, применяемых в лечебно-профилактических целях. В Республике Башкортостан в естественных

условиях произрастает ограниченное количество эфиромасличных растений, поэтому интродукция растений разных таксонов является одним из путей рационального решения вопросов воспроизводства и охраны природных растительных ресурсов, являющихся аналогами импортного растительного сырья ценного для практического использования. В настоящее время ведутся широкие исследования, затрагивающие различные аспекты изучения эфиромасличных и пряно-ароматических растений, которые находят широкое применение в медицинской, пищевой промышленности, имеют хозяйственную ценность для отечественной сырьевой базы.

Особое место среди эфиромасличных растений, занимают виды монарды. Растения рода *Monarda* L. содержат биологически активные вещества, обладающие разнообразными видами фармакологической активности, используются как пряности. В связи с этим актуальным является углубленное изучение растений рода *Monarda* L. как сырьевых источников биологических активных соединений, решение вопросов стандартизации, лекарственного растительного сырья монарды для получения лекарственных препаратов.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, и выводы соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Область исследования и полученные результаты соответствуют пунктам 2, 3, 5 и 6 паспорта специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые проведено сравнительное морфолого-анатомическое изучение представителей рода *Monarda* L., интродуцированных в условиях Республики Башкортостан. Выявлены основные диагностически значимые признаки сырья монарды, на основе которых разработаны критерии подлинности и показатели качества, необходимые для стандартизации.

Изучен состав биологически активных веществ травы различных видов монарды с использованием методов хроматоденситометрии, ВЭЖХ, УФ-спектроскопии, спектрофотометрии и проведена их сравнительная оценка. Методом газовой хроматографии с масс-детектором определен компонентный состав эфирных масел монарды и выявлено свыше 20 компонентов, среди которых преобладают в количественном отношении тимол, винилгваякол, карвакрол, метиловый эфир карвакрола, линалоол, цимол. Наличие винилгваякола в эфирном масле травы монарды двойчатой выявлено впервые. Проведено изучение фенольных соединений различных видов монарды. С использованием методов хроматографического анализа, УФ-спектроскопии, а также метода ВЭЖХ подтверждено присутствие в траве монарды веществ фенольной природы: флавоноидов (рутин, лютеолин-7-гликозид, нарингенин, гиперозид, лютеолин, катехин), фенолкарбоновой кислоты (галловой) и оксикоричных кислот (хлорогеновой, кофейной), при этом флавоноид нарингенин и хлорогеновая кислота обнаружена впервые. Впервые изучен макро-, микроэлементный и аминокислотный состав травы различных видов монарды.

Определено количественное содержание аскорбиновой кислоты, органических кислот, каротиноидов, полисахаридов, оксикоричных кислот, сапонинов, кумаринов, дубильных веществ. Разработаны методики количественного определения эфирного масла в траве монарды

методом перегонки с водяным паром и суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин методом дифференциальной спектрофотометрии, установлены нормы их содержания. Проведена валидационная оценка методики количественного определения флавоноидов по критериям правильность, прецизионность, линейность и специфичность.

Определены критерии подлинности, показатели качества сырья монарды, изучена динамика накопления эфирных масел и флавоноидов в видах монарды, интродуцируемых в Республике Башкортостан, в зависимости от фазы вегетации растений. Установлены сроки годности и время заготовки травы монарды.

Определена острая токсичность сырья, изучена противовоспалительная, антиоксидантная, антимикробная активность водных и водно-спиртовых извлечений из травы монарды.

Новизна исследований подтверждены патентом РФ № 2019125919/04(050832) от 15.08.2019 г.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Сформулированные автором выводы в полной мере обоснованы и отвечают цели и задачам исследования. Структура и последовательность изложения материала в диссертации и автореферате совпадают и отражают данные, полученные автором.

Результаты исследования базируются на достаточном фактическом материале. Эксперименты выполнены с использованием комплекса современных фармакогностических, фитохимических, физико-химических и статистических методов исследований.

Достоверность результатов исследований подтверждена статистической обработкой полученных результатов, доказана

валидность предложенной методики количественного определения флавоноидов в исследуемых видах монарды, интродуцируемых в Республике Башкортостан.

Заключение и выводы, сформулированные в диссертации, аргументированы и логически вытекают из результатов выполненных исследований.

Основные положения исследования доложены на всероссийских, международных научных конференциях и конгрессах, в них отражены основные положения и выводы диссертации. По теме диссертации опубликовано 38 научных работ, из которых 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 патент РФ на изобретение.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

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

Структура, последовательность изложения работы и содержание глав отвечают цели и задачам диссертационного исследования.

Диссертационная работа изложена на 197 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, объектов и методов исследования, трех глав экспериментальных исследований, общих выводов и приложений. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 84 рисунками. Список цитируемой литературы включает 119 источников, из них - 16 на иностранных языках.

Во введении автором раскрыта актуальность темы исследования, определены цель и задачи исследования, сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе (обзор литературы) рассмотрены сведения о ботанической характеристике представителей рода *Monarda* L., сырьевой базе монарды на территории Российской Федерации, химического состава, приведены сведения об исследованиях фармакологической активности, также использование в научной и народной медицине.

Во второй главе соискателем представлены сведения об объектах исследований, приводится обоснование использования методов, реактивов и приборов, применяемых в работе, статистическая обработка полученных результатов.

Информация, представленная *в третьей главе* диссертационной работы, содержит результаты морфолого-анатомического изучения травы различных видов монарды. Установлены внешние признаки для каждого образца, так и для сборного образца травы монарды, включающие особенности строения стеблей, листьев, цветков, соцветий, их окраску, запах, вкус и проведена их сравнительная характеристика. Изучены анатомо-диагностические признаки травы различных видов монарды и выявлены диагностически значимые признаки для сборного образца травы монарды, к которым относятся строение клеток эпидермиса верхней и нижней стороны листа, устьичный аппарат, эфиромасличные железки, различные типы волосков, особенности строения фрагментов стебля, элементов цветка, необходимые при определении подлинности сырья.

В четвертой главе автором представлены сведения по установлению числовых показателей сырья различных видов монарды и сборного образца сырья «Монарды трава» (влажность, зола общая, зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте), определению коэффициента водопоглощения. Представлены результаты изучения химического состава различных видов монарды. С помощью

качественных реакций, методов хроматографического исследования и спектрального анализа изучен качественный состав биологически активных веществ травы монарды. Определено количественное содержание биологически активных веществ в различных видах монарды, интродуцируемых в Республике Башкортостан, разработаны методики количественного определения эфирных масел и флавоноидов, проведена валидационная оценка методики количественного определения флавоноидов. Изучен компонентный состав эфирного масла из травы различных видов монарды с использованием метода газовой хроматографии с масс-детектором. На основе проведенных исследований автором установлены критерии подлинности и показатели качества, которые включены в проект фармакопейной статьи «Монарда трава». Изучена динамика накопления эфирного масла и флавоноидов в разные фазы вегетации в видах монарды, интродуцируемых в Республике Башкортостан.

Пятая глава включает результаты исследования острой токсичности, определения антиоксидантной, противовоспалительной и антимикробной активности извлечений из травы различных видов монарды, интродуцируемых в Республике Башкортостан.

В *приложении* представлены акты внедрения результатов исследования в учебный процесс, проект фармакопейной статьи «Монарды трава», патент РФ на изобретение и другие материалы.

Диссертация завершена общими выводами и списком литературы, в который включены публикации автора, отражающие основные результаты работы. Достоверность выводов подтверждена достаточным объемом представленного материала, анализом полученных данных, результатами статистической обработки и выборов критериев при фармакологических исследованиях.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Красюк Е. В. вносит существенный вклад в решение важной задачи в области фармацевтической химии и фармакогнозии по исследованию перспективных видов лекарственных растений.

Экспериментальные исследования по изучению химического состава и фармакологической активности травы монарды подтверждают целесообразность ее дальнейшего изучения и использования в медицине в лечебно-профилактических целях.

Практическая значимость диссертационной работы Красюк Е.В. заключается в усовершенствовании подходов к стандартизации травы монарды в соответствии с современными требованиями фармацевтического анализа. Полученные данные имеют важное значение при проведении контроля качества лекарственного растительного сырья.

Проведенные исследования позволили расширить сведения о химическом составе и фармакологической активности травы монарды. По результатам диссертационного исследования разработан проект фармакопейной статьи «Монарды трава».

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в учебный процесс кафедр фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и работу ГБУЗ РБ «Республиканский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», что подтверждено актами внедрения.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор данной работы лично участвовал в постановке цели и задачей исследования, проведении экспериментальных исследований, интерпретации, анализе и обобщении полученных результатов, а также в подготовке публикаций по теме диссертации. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии и выполнении всех этапов исследования: от постановки задач и их реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Красюк Е.В. изложена логично, последовательно, квалифицированным научным языком. Экспериментальные данные статистически обработаны, выводы убедительны и логически вытекают из полученных результатов.

Наряду с общей положительной оценкой диссертационной работы считаем целесообразным высказать следующие замечания и рекомендации:

1. В главе 4 приводятся результаты определения показателей качества пяти исследуемых видов монарды, а также «сборного образца сырья «Монарды трава»». Что представляет собой «сборный образец сырья»?
2. При проведении валидации методики количественного определения суммы флавоноидов линейность должна определяться по раствору стандартного образца – лютеолина.
3. Во введении обозначено, что приоритет и новизна исследований подтверждены патентом РФ «Стоматологические леденцы для лечения поражений слизистой оболочки полости рта» №

2019125919/04(050832) от 15.08.2019 г. Какие именно результаты диссертационной работы включены в данный патент?

4. На каком образце сырья проводилось определение острой токсичности?

5. Каковы предполагаемые пути использования травы монарды?

Заключение

Диссертационная работа Красюк Екатерины Васильевны на тему: «Фармакогностическое исследование видов монарды, интродуцируемых на территории Республики Башкортостан» представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи в области фармацевтической химии и фармакогнозии по исследованию перспективных видов лекарственных растений.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Красюк Екатерины Васильевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Красюк Екатерина Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Красюк Е.В. заслушан и утвержден на заседании объединенной секции по поиску БАВ и

разработке лекарственных растительных препаратов и лекарственного растениеводства Учёного совета ФГБНУ ВИЛАР, протокол № 4 от 22 апреля 2020 года.

Доктор фармацевтических наук
(15.00.01 – технология получения лекарств и организация фармацевтического дела; 15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, главный научный сотрудник отдела фитохимии и стандартизации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)

Даргаева Тамара Дарижаповна

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Даргаевой Т.Д. заверяю

Учёный секретарь ФГБНУ ВИЛАР
кандидат фармацевтических наук

Семкина Ольга Александровна

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

E-mail: vilarnii@mail.ru

« 22 » апрель 2020 г.