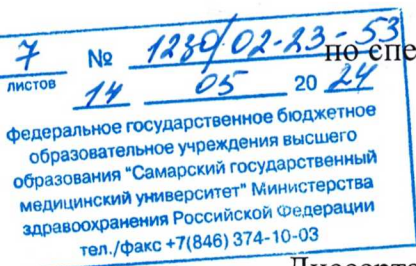


## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет», доктора фармацевтических наук, профессора Ханиной Минисы Абдуллаевны по диссертации Калашниковой Ольги Александровны на тему «Фармакогностическое исследование цефаларии гигантской (*Cephalaria gigantea* (Ledeb.) Bobrov)», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия



### 1. Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Калашниковой О.А. выполнена в рамках актуального для Российской Федерации направления импортозамещения лекарственных препаратов. Решение данной задачи отечественной фармации основано на создании эффективных и безопасных лекарственных препаратов, в том числе растительного происхождения. Перспективным в этом плане является растение цефалария гигантская (*Cephalaria gigantea* (Ledeb.) Bobr.). Цефалария гигантская широко распространена на территории Центральной России, имеет значительную сырьевую базу, что обуславливает экономическую эффективность и целесообразность ее использования в качестве источника нового вида лекарственного растительного сырья. В настоящее время *Cephalaria gigantea* не является официальным видом в отечественной фармации, в связи с чем, возникает необходимость углубленного изучения химического состава, а также разработки подходов к стандартизации предлагаемого нового вида растительного сырья.

Калашниковой О.А. проведено фармакогностическое исследование сырья *Cephalaria gigantea*, определены диагностически значимые признаки сырья, проведено фитохимическое исследование и выделение индивидуальных соединений фенольной природы, установлена их структура и физико-химические характеристики, разработаны методики качественного и количественного анализа сырья. Проведено исследование по определению фармакологической активности водно-спиртовых извлечений и сухих экстрактов из листьев и цветков *Cephalaria gigantea*. Разработаны проекты фармакопейных статей «Цефаларии гигантской листья» и «Цефаларии гигантской цветки» для дальнейшего включения в Государственную фармакопею Российской Федерации.

В результате проведенных всесторонних исследований Калашниковой О.А. решается актуальная задача современной фармации по разработке эффективных и безопасных лекарственных препаратов на основе новых видов лекарственного растительного сырья.

Диссертационное исследование проведено в соответствии с комплексной темой НИОКТР тематического плана ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А19-119051490148-7 «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (14.05.2019 г.).

## **2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

В ходе морфолого-анатомического анализа листьев, цветков и пыльцы *Cephalaria gigantea* диссертантом установлены диагностически значимые признаки, позволяющие установить подлинность лекарственного растительного сырья.

Из листьев *Cephalaria gigantea* впервые выделены два вещества: космосиин (7-о- $\beta$ -о-глюкопиранозид апигенина) и изоориентин (6-с- $\beta$ -d-глюкопиранозид 5,7,3',4'-тетрагидроксифлавона), а из соцветий - гигантозид В (7-о-[(6''-о- $\beta$ -d-ксилопиранозил)]- $\beta$ -d-глюкопиранозид 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавона). Эти вещества ранее не упоминались в научной литературе.

Диссертантом разработаны подходы к качественному и количественному анализу сырья методом тонкослойной хроматографии, дифференциальной спектрофотометрии. Автором установлено, что при определении суммы флавоноидов целесообразно применять дифференциальную спектрофотометрию в пересчете на цинарозид (в листьях) и в пересчете на кверцетин (в цветках).

Автором проведено исследование фармакологической активности, в частности, антимикробной и противогрибковой, экстрактов из листьев и цветков цефаларии. Исследование острой токсичности сухого экстракта листьев и цветков цефаларии гигантской позволило определить, что они относятся к малоопасным веществам (IV класс токсичности).

Достоверность данных подтверждается использованием современных методов анализа, таких как ВЭТСХ, УФ, АЭС, ЯМР, масс-спектрометрия, РФА, спектрофотометрия и статистической обработкой результатов химического и биологического экспериментов.

## **3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Положения и выводы диссертационного исследования Калашниковой О.А. основываются на достаточном объеме экспериментальных данных, достоверность результатов обеспечивается использованием надлежащего набора современных методов анализа и проведенной статистической оценкой экспериментальных



данных, выполненной с использованием пакета прикладных программ MS Office в соответствии с требованиями ГФ РФ XV издания.

#### **4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Результаты диссертационных исследований внесли значительный вклад в фармацевтическую науку, расширяя возможности поиска новых лекарственных растений и разработки методик контроля качества сырьевых материалов. Комплексные исследования, охватившие морфолого-анатомические, фитохимические, технологические и фармакологические аспекты, позволили получить ценные данные о цефаларии гигантской, растении с высоким потенциалом для фармацевтического использования.

Фитохимическое изучение позволило идентифицировать в листьях и цветках цефаларии гигантской широкий спектр биологически активных соединений, включая тритерпеновые сапонины, флавоноиды, полифенолы и эфирные масла. Особое внимание было уделено изучению флавоноидов, обладающих выраженной фармакологической активностью. Разработанные методики количественного определения суммы флавоноидов с помощью дифференциальной спектрофотометрии позволили установить количественные показатели, характеризующие содержание этих соединений в сырье. Оптимальные условия экстракции биологически активных веществ из листьев и цветков цефаларии гигантской были определены в ходе технологических исследований.

Изучение влияния различных факторов (типа экстрагента, соотношения сырья и экстрагента, температуры и времени экстракции) позволило оптимизировать процесс получения водно-спиртовых извлечений с максимальной концентрацией биологически активных веществ.

Фармакологические исследования продемонстрировали антимикробную и противогрибковую активность водно-спиртовых извлечений из листьев цефаларии гигантской.

Полученные результаты стали основой для разработки проектов фармакопейных статей на новые виды лекарственного растительного сырья – «Цефаларии гигантской листья» и «Цефаларии гигантской цветки». Фармакопейные статьи включают информацию о ботанической характеристике *Cephalaria gigantea*, описания лекарственного растительного сырья, показателей его подлинности и качества, а так же нормах содержания биологически активных веществ. Разработка проектов фармакопейных статей позволит стандартизировать производство и использование цефаларии гигантской в качестве лекарственного растительного сырья, обеспечивая его стабильное качество и безопасность для потребителей. Данное диссертационное исследование по *Cephalaria gigantea*

внесло значительный вклад в развитие фармацевтической науки и практики. Полученные результаты создали научную основу для использования данного растения в качестве перспективного источника лекарственного сырья в фармацевтической промышленности.

Полученные автором результаты используются при проведении практических и лекционных занятий на кафедрах ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии; химии Института фармации; фармацевтической технологии с курсом биотехнологий; управления и экономики фармации – базовой кафедры «Аптеки плюс». Кроме того, результаты исследования внедрены в технологический процесс на предприятиях ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» и ЗАО «Самаралектравы».

## 5. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 172 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 70 рисунками и 26 таблицами. Содержание работы представлено введением, литературным обзором, главой об объектах и методах исследования, 4 главами экспериментальных исследований, а также выводами и заключением. Список литературы состоит из 141 источника, среди которых 40 на иностранном языке. В конце работы после списка литературы представлены 4 приложения.

Во введении раскрывается актуальность темы диссертационного исследования, описываются цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы, приводятся основные положения, выносимые на защиту сведения о публикациях по теме исследования и апробации работы.

Глава 1 (обзор литературы) содержит сведения по результатам исследований различных морфологических частей *Cephalaria gigantea*, проведенных отечественными и зарубежными учеными. В главе приведено ботаническое описание, ареал произрастания *Cephalaria gigantea*. Кроме того, представлены данные, касающиеся химического состава и подходов к стандартизации *Cephalaria gigantea*. Также описано применение в медицинской практике.

В главе 2 содержатся подробная информация об объектах и методах исследования.

В главе 3 описаны результаты морфолого-анатомического изучения листьев и цветков *Cephalaria gigantea*, в том числе с помощью метода люминесцентной микроскопии. Детально описана петиолярная анатомия черешка листа *Cephalaria gigantea*.

В главе 4 описывается процесс выделения, очистки и определения химической структуры индивидуальных соединений из листьев и цветков *Cephalaria gigantea*.



Глава 5 посвящена разработке методик качественного и количественного анализа основных групп биологически активных веществ листьев и цветков *Cephalaria gigantea*.

Глава 6 содержит результаты исследования биологической активности суммарных комплексов, полученных из листьев и цветков *Cephalaria gigantea*, а именно - антимикробной и противогрибковой активности, а также диуретической активности и определения их острой токсичности.

Диссертация завершается заключением, выводами, списком литературы и приложениями.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, оформлен 1 патент.

При общей положительной оценке диссертационного исследования, в процессе ее рецензирования возникли вопросы, замечания.

1. В таблице 15 – Влияние различных факторов на полноту извлечения флавоноидов из цветков цефаларии гигантской – не указано время экстрагирования.

2. Автор при исследовании анатомо-морфологического строения стеблей и листьев акцентирует внимание на пигментации клеток в местах прикрепления волосков (стр. 50-51). Отмечалась такая же пигментация при исследовании свежесобранного сырья или это связано с взаимодействием метаболома клеток с щелочью при разваривании сырья?

3. В выводах к главе 3 приводятся результаты валидации значимости диагностических признаков сырья «Цефаларии гигантской цветки», результаты валидации значимости диагностических признаков сырья «Цефаларии гигантской листья» листья не приведены.

4. При разделении сухого экстракта колоночной хроматографией на фракции процесс элюирования оценивали визуально с контролем и оценкой насыщенности раствора (стр. 78). Состав фракций оценивали методом ТСХ. Фракции, содержащие кристаллические частицы, подвергались очистке с помощью перекристаллизации. В каких системах проводили ТСХ? Как проводили перекристаллизацию?

5. Автором описывается гидролиз выделенных из *Cephalaria gigantea* гликозидов Какой гликозид использовали для проведения кислотного и ферментативного гидролиза? Почему при кислотном и ферментативном гидролизе наблюдали выпадения кристаллического осадка, а при щелочном – нет?

6. В разделе 5.3. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов листьев цефаларии гигантской на стр. 100 приводится валидационная оценка разработанной методики по показателям: специфичность,

линейность, правильность по стандартному веществу цинарозиду. Проводилась ли валидационная оценка разработанной методики по листьям цефаларии гигантской? Каким образом проводилось определение правильность методики? Те же вопросы по методике определения флавоноидов в цветках цефаларии гигантской (стр. 108).

7. В таблице 14 – Содержание суммы флавоноидов в образцах листьев цефаларии (в %) в пересчете на цинарозид в зависимости от времени сбора – каким фазам вегетации растений соответствуют сроки сбора?

8. Для разработки проекта ФС автор определял показатели: влажность, зольность и т.д. В работе нет этой информации. Почему нет показателя экстрактивные вещества. Поскольку исследовались экстракционные препараты, обязательно должен быть этот показатель.

9. В диссертационной работе присутствуют опечатки, повторы, стилистические неточности, пропущены знаки препинания

Указанные замечания не являются принципиальными, вопросы носят уточняющий и дискуссионный характер и не снижают ценности и актуальности диссертационной работы.

Диссертационная работа является законченным научным исследованием, написана литературным языком с использованием современных научных терминов, изложена последовательно и логично. Диссертация завершается заключением, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие поставленной цели и задачам.

## **6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам работы. Следует отметить, что диссертационная работа Калашниковой О.А. соответствует пунктам 2, 3, 6 паспорта специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

## **7 Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Калашниковой Ольги Александровны на тему «Фармакогностическое исследование цефаларии гигантской (*Cephalaria gigantea* (LEDEB.) Bobrov)», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармакогнозии, основанной на изучении химического состава,



фармакологических свойств и разработке методик стандартизации нового лекарственного растительного сырья.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Калашниковой Ольги Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата (фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### Официальный оппонент

Заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет»,

+7 (499)955-25-20 (доб. 242, 241)

khanina06@mail.ru

доктор фармацевтических наук 15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия,

Профессор

Ханина Миниса Абдуллаевна

«26» апреля 2024 г.

Подпись профессора М.А. Ханиной заверяю.

Проректор по научной инновационной деятельности государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет»,  
Министерства образования Московской области  
Кандидат филологических наук, доцент



Яковлева Элина Николаевна

*с оценой «хорошо» 14.05.2024г. Калашуф*