

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Мавлоназаровой Сулхии Ноёбшоевны на тему: «Фармакогностическое изучение трёх видов ферулы, произрастающих в Таджикистане», представленное в диссертационный совет 6D. КОА-031, созданный на базе ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 3.3.19. Микробиология.

Душанбе, 195 стр.

Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности.

Тема и содержание диссертационной работы Мавлоназаровой С.Н. соответствуют паспортам ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в частности, пунктам: 1. «Определение и получение новых активных веществ, их природного происхождения, выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ»; 3. «Изучение состава лекарственного растительного сырья, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе» и 3.3.19. Микробиология, пунктам: 4. «Биоразнообразие и характеристика непатогенных, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов»; 11. «Действие биотических и абиотических факторов на микроорганизмы, механизмы их адаптации и резистентности к факторам внешней среды»

Актуальность темы исследования. Представители рода Ферула (*Ferula* L.) являются ценными источниками биологически активных соединений с доказанным противовирусным, антибактериальным эффектом и широким потенциалом в терапии заболеваний нервной системы и онкопатологий [Mohammadi, R., 2024; Karademir, Y. и соавт., 2024; Rong, H. и соавт., 2021]. Однако компонентный состав и фармакогностическая характеристика этих растений существенно варьируют под влиянием

эколого-географических факторов, условий произрастания и методов экстракции [Noujouira, G. и соавт., 2024]. В связи с этим объективной необходимостью является применение современных высокотехнологичных методов метаболомного анализа, которое позволяет провести тотальный скрининг химического профиля, обеспечить надежную идентификацию действующих веществ, объективный контроль качества и стандартизацию перспективного фитосырья [Орлова, А. А. и соавт., 2021].

Уникальные высокогорные природно-климатические условия Республики Таджикистан обуславливают богатый ресурсный потенциал данного рода, представленного в регионе 37 видами (включая 6 эндемиков), произрастающих на высотах от 300 до 3600 м над уровнем моря [Бекназарова, Х.А., Наврузшоев, Д., 2014]. Несмотря на очевидную научно-практическую значимость, комплексная фармакогностическая характеристика, сочетающая микроскопические и метаболомные исследования таких дикорастущих видов, как *Ferula violacea*, *Ferula gigantea* и *Ferula kuhistanica*, до настоящего времени не проводилась и остается неизученной. Необходимость восполнения этого научного пробела и оценка потенциала данных видов ферулы для разработки, стандартизированных отечественных фитопрепаратов определяют высокую актуальность и своевременность диссертационного исследования.

Степень научной новизны результатов диссертации и положения, выносимые на защиту. Научная новизна работы заключается в том, что впервые:

- Проведено комплексное фармакогностическое исследование трёх малоизученных видов рода *Ferula* флоры Таджикистана (*F. violacea*, *F. kuhistanica*, *F. gigantea*), включающее детальный анатомо-морфологический анализ их корней.
- Осуществлён первый нецелевой метаболомный анализ *F. violacea*, выявивший выраженную органоспецифичность химического состава

корней и семян, а также зависимость выхода метаболитов от способа экстракции.

- Получены приоритетные данные о фитохимическом профиле, содержании полифенолов и антиоксидантном потенциале органов всех трёх видов.
- Доказана высокая противовирусная активность извлечений из корней и семян изучаемых растений, а также расширены сведения об их антибактериальных и противогрибковых свойствах.

Полученные результаты расширяют фундаментальные представления о химическом разнообразии рода *Ferula* и обосновывают перспективность их применения в фармации и медицине.

Степень изученности научной темы. Несмотря на то, что род Ферула служит объектом активных международных исследований, фармакогностический потенциал таджикской флоры раскрыт не полностью. Для Таджикистана известны лишь отдельные работы: комплексная фитохимическая характеристика *F. tadshikorum* (Шаропов Ф. и соавт., 2019) и ботанико-биологическое описание *F. gigantea* (Хасанов А. Ф., 2014). При этом сведения о фармакогностических свойствах таких видов, как *F. violacea*, *F. gigantea* и *F. kuhistanica*, произрастающих в различных регионах республики, в литературе практически отсутствуют. Выявление этого научного пробела обуславливает высокую актуальность и своевременность выполняемой диссертационной работы.

Объём и структура диссертации. Представленная Мавлоназаровой С.Н. диссертация, в количестве 195 страниц, соответствует стандартным требованиям к научным работам. Она состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, восьми глав с результатами собственных исследований, выводов и рекомендаций по практическому применению, а также библиографического указателя. Список литературы включает 305 источников, из них 52 — на русском и 253 — на английском языках.

Во введении диссертационного исследования подробно и всесторонне обоснована актуальность комплексного фармакогностического изучения представителей рода Ферула (*Ferula* L.), произрастающих на территории Таджикистана, что продиктовано необходимостью поиска новых перспективных источников отечественного растительного сырья для расширения арсенала эффективных лекарственных средств. На основе глубокого и критического анализа научной литературы, отражающей современное состояние и ключевые проблемы в области изучения биологически активных соединений данного рода, автором сформулированы цель и задачи работы.

Первая глава диссертационного исследования представляет собой глубокий аналитический обзор литературы, выполненный в строгом академическом стиле. В ней детально отражено современное состояние систематики, а также представлены исчерпывающие ботанико-биологические и фармакогностические характеристики представителей рода *Ferula* L. Особое внимание в главе уделено вопросам этнофармакологии: критически рассмотрен исторический и современный опыт медицинского применения экстрактов и извлечений, получаемых как из надземных, так и из подземных органов различных видов данного рода. Теоретический фундамент первой главы базируется на детальном анализе 305 актуальных отечественных и зарубежных научных публикаций.

Во второй главе приведено методологическое описание комплекса современных подходов, обеспечивших объективность и достоверность решения поставленных задач. Экспериментальная часть базируется на сочетании морфолого-анатомического, фитохимического и нецелевого метаболомного анализа методами жидкостной хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения. Суммарное содержание фенольных компонентов определяли спектрофотометрически (метод Фолина-Чокальтеу), а антиоксидантные свойства — тестами DPPH и ABTS. Биологический скрининг выполнен в условиях *in vitro*: противовирусная активность против

штаммов гриппа А(Н1N1) и А(Н3N2) изучена по цитопатическому действию на культуре клеток, а антимикробный и противогрибковый потенциал — методом диффузии в агар. Статистическая обработка результатов включала применение t-критерия Стьюдента с использованием специализированного программного обеспечения.

В третьей главе представлены результаты комплексного микроскопического анализа корней изученных видов ферулы. На основе проведённых анатомических изысканий автором впервые выявлен и систематизирован спектр ключевых диагностических признаков корневой системы видов *F. violacea*, *F. kuhistanica* и *F. gigantea*. Полученные данные имеют высокую научно-практическую значимость, так как служат основой для достоверной межвидовой дифференциации, а также для стандартизации фитопрепаратов и биологически активных добавок, разрабатываемых на основе этого растительного сырья.

В четвёртой главе диссертационной работы автор излагает результаты нецелевого метаболомного профилирования основного объекта исследования — ферулы фиолетовой (*Ferula violacea* Korovin). Автором впервые осуществлён полномасштабный масс-спектрометрический скрининг метаболома *F. violacea*, ключевым итогом которого стало выявление 419 вторичных метаболитов, ранее не зарегистрированных у представителей данного рода. Полученные экспериментальные данные существенно расширяют фундаментальные представления о хемотаксономическом разнообразии *F. violacea*, раскрывая специфику функционирования терпеноидного, шикиматно-фенилпропаноидного и алкалоидного путей биосинтеза. Обнаружение уникальных соединений алкалоидной и сесквитерпеноидной природы детально характеризуют индивидуальный биосинтетический потенциал изучаемого таксона. Проведённый сравнительный анализ компонентного состава корней и семян выявил биохимическую дифференциацию. В семенах преимущественно накапливаются аминокислоты и алкалоиды, в то время как корневая система

характеризуется избирательным накоплением терпеноидов и высокомолекулярных соединений.

С практической точки зрения важным результатом стало установление влияния метода пробоподготовки на метаболомный профиль сырья. Экспериментально доказано, что этаноловые экстракты оптимальны для скрининга вариативного спектра соединений (терпеноидов, шикиматов), в то время как использование натуральных материалов (камеди и выжимок) позволяет селективно выявлять фенилпропаноиды.

В пятой главе диссертационной работы представлены результаты фитохимического анализа экстрактов из корней и семян изученных видов ферулы. Полученные данные расширяют представления о хемотаксономии и биохимической специализации представителей рода *Ferula* (*F. violacea*, *F.*). Проведённое автором сравнительное исследование корней и семян трёх видов позволило сформировать полноценную картину их химического состава. Выявленные различия в составе метаболитов как между отдельными видами, так и между органами одного растения, подтверждают комплексный характер выполненного фармакогностического анализа.

В шестой главе анализируются результаты оценки содержания общих полифенолов и антиоксидантного потенциала корней и семян представителей рода *Ferula* L. Автором установлено, что количественное содержание полифенольных соединений в исследуемых органах и тканях изученных видов существенно различается. В частности, показано, что в камеди *F. violacea* наблюдается максимальная концентрация фенольных соединений, почти в три раза превышающая аналогичные показатели *F. gigantea*. При этом при использовании 70%-го этанола в качестве экстрагента для корней наибольшее содержание полифенолов отмечается у *F. kuhistanica*, что подчёркивает специфичность накопления БАВ в зависимости от таксона и метода экстракции.

В работе подтверждено преимущество *F. violacea* по показателям антиоксидантного потенциала. Стоит отметить, что 70%-й этанольный экстракт корня *F. violacea* также продемонстрировал высокие значения антиоксидантной активности, значительно опережая аналогичные образцы *F.*

В седьмой главе представлены результаты изучения противовирусных и антибактериальных свойств образцов из корней и семян изученных видов *Ferula* L. Установлено, что камедь *F. violacea* и *F. kuhistanica* обладает выраженным вирусингибирующим действием в отношении распространённых штаммов вируса гриппа А(Н1N1) и А(Н3N2). Низкие значения эффективной концентрации в сочетании с высоким химиотерапевтическим индексом (ХТИ) позволяют рассматривать эти виды как перспективные природные источники для разработки противогриппозных препаратов.

Образцы из камеди и семян *F. violacea* характеризуются избирательной антибактериальной активностью *in vitro*: к ним высокочувствителен штамм *Staphylococcus aureus*, тогда как в отношении грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, эффект незначителен. Это свидетельствует о возможности использования сырья *F. violacea* для разработки антибактериальных средств избирательного действия, в частности против золотистого стафилококка.

Восьмая глава («Обзор результатов исследования») посвящена сопоставлению полученных результатов с данными научной литературы за последние годы. Проведённый сравнительный анализ подтвердил достоверность результатов и позволил чётко обозначить научную новизну работы. В частности, сопоставлены анатомо-морфологические признаки, а также данные метаболомного исследования и фитохимического анализа корней и семян изученных видов *Ferula* L. с данными научной литературы, что позволило выявить ранее не описанные аспекты их биологической активности. В главе детально интерпретируется механизм избирательного

действия активных компонентов камеди, что напрямую увязывает работу с современными трендами поиска природных антибактериальных и противовирусных агентов. В заключении сформулированы 7 концептуальных выводов, служащих основой для прикладных разработок в области фармакогнозии и медицины.

Научная, практическая экономическая и социальная значимость диссертации. Научная ценность диссертационного исследования заключается в комплексном фармакогностическом анализе трёх видов рода *L.*, произрастающих на территории Республики Таджикистан. Полученные результаты существенно расширяют и дополняют фундаментальные научные представления о хемотаксономии, метаболомном и фитохимическом профилях, а также о спектре биологической активности представителей данного рода.

Практическая значимость работы определяется выявлением специфических диагностических маркёров *F. violacea*, обеспечивающих достоверную стандартизацию и идентификацию лекарственного растительного сырья. Экспериментально обоснованная вирусингибирующая и антибактериальная активность извлечений позволяет рассматривать их в качестве перспективных субстанций для разработки инновационных отечественных лекарственных средств.

Экономическая и социальная значимость исследования заключаются в реализации стратегии импортозамещения и снижении себестоимости противовирусных препаратов за счёт вовлечения в производство локальной сырьевой базы. Внедрение результатов работы в фармацевтическую отрасль направлено на повышение эффективности профилактики социально значимых инфекций, стимулирование развития регионального фармацевтического сектора и создание дополнительных рабочих мест в сфере заготовки и переработки лекарственного сырья.

Публикация результатов по теме исследования. Основные результаты и выводы диссертационного исследования прошли широкую

апробацию на международных и республиканских научно-практических конференциях. Материалы диссертации в полной мере отражены в 23 научных публикациях. Из них 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 3 статьи — в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, и 16 работ в форме статей и тезисов в сборниках материалов научно-практических конференций и симпозиумов.

Соответствие оформления диссертации требованиям Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан. Структура и оформление диссертации полностью соответствуют установленным нормам, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук. Текст работы написан выверенным академическим языком и отвечает всем требованиям к квалификационным трудам по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.19. Микробиология. Содержание диссертации свидетельствует о высоком уровне теоретической и методологической подготовки автора.

Представленный автореферат выполнен на высоком научнометодическом уровне, адекватно отражает цель, задачи и практическую ценность исследования, демонстрируя полное соответствие тексту диссертационной работы.

Отмечая высокий научный уровень и методологическую обоснованность выполненной работы, в порядке дискуссии хотелось бы обратиться к автору со следующими **уточняющими вопросами:**

- В диссертационном исследовании применён современный метод метаболомного профилирования для анализа видов рода *Ferula* L. Подскажите, пожалуйста, удалось ли по результатам хемометрического анализа данных метаболомики выявить конкретные уникальные метаболиты-маркёры, которые позволяют достоверно отличать сырьё

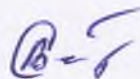
Ferula violacea от других близкородственных видов на химическом уровне?

- Для получения фитохимических извлечений из сырья видов *Ferula L.* могут быть использованы растворители различной полярности (от гексана и хлороформа до спиртоводных смесей и воды). Каким образом в вашем исследовании проводился подбор оптимального экстрагента и условий экстракции, чтобы обеспечить максимальное извлечение целевых фитохимических маркёров и сохранить их нативную биологическую активность?

Заключение. Диссертационная работа Мавлоназаровой Сулхии Ноёбшоевны на тему: «Фармакогностическое изучение трёх видов ферулы, произрастающих в Таджикистане», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 3.3.19. Микробиология, соответствует требованиям пунктов 31, 33, 34 и 35 Порядка присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года № 267, и её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по указанным специальностям.

Официальный оппонент:

Старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и управления экономикой фармации
Таджикского национального университета
к.фарм.н.

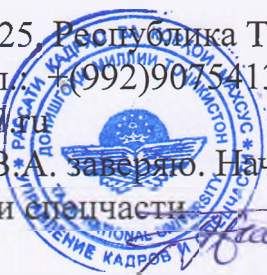


Сахратов В.А.

Адрес: индекс 734025, Республика Таджикистан,
город. Душанбе, тел.: +(992)907541351

E.mail: dmtvali@mail.ru

Подпись Сахратов В.А. заверяю. Начальник
управления кадров и спецчасти Шодихонзода Э.Ш.



Адрес организации: 734025, Республика Таджикистан,
город. Душанбе, проспект Рудаки 17,
E-mail: info@tnu.tj .Тел: (+992) 2216225

15.06.26