

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «Всероссийский
научно-исследовательский
институт лекарственных
и ароматических растений»,
чл. корр. РАН, д.с.-х.н.

 Н.И. Сидельников

«08» ноября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), о научно-практической ценности диссертации Чириковой Надежды Константиновны на тему «Фенольные и терпеновые соединения растений из флоры Республики Саха (Якутия): состав и структура», представленную к защите в диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы

Расширение ассортимента лекарственных средств на основе растений флоры РФ представляет собой актуальное на сегодняшний день направление современной фармацевтической науки. Поиск новых источников получения биологически активных веществ с целью разработки на их основе инновационных лекарственных растительных препаратов базируется на уникальном опыте традиционных медицинских систем.

Фитотерапию в Якутии можно отнести к числу традиционных систем, она вполне самобытна, о чем свидетельствует наличие многих оригинальных способов лечения. Уникальная флора Якутии, наличие на ее территории зарослей лекарственных растений и их большой интродукционный потенциал определяют тенденцию к широкому использованию в качестве лекарственного растительного сырья, однако этому препятствует недостаточная изученность их химического состава и фармакологических свойств.

По данным источников литературы к числу недостаточно изученных растительных видов, произрастающих в Республике Саха (Якутия), относятся представители семейств *Rosaceae*, *Asteraceae*, *Gentianaceae* и *Lamiaceae*.

В этой связи, тема диссертационной работы Чириковой Надежды Константиновны по изучению химического состава отдельных растительных видов, произрастающих на территории республики Саха (Якутия), их фармакогностический анализ и совершенствование методов оценки качества является актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основе анализа собранного материала по использованию местного растительного сырья в традиционной медицине якутов систематизированы и предложены перспективные лекарственные растения для дальнейшего изучения их химического состава и разработки на их основе новых лекарственных средств. Впервые осуществлено исследование фенольных и терпеновых соединений растительных видов, произрастающих в Республике Саха (Якутия), и относящихся к следующим семействам: *Rosaceae*, *Asteraceae*, *Gentianaceae* и *Lamiaceae*.

С использованием комплекса хроматографических методов было охарактеризовано более 350 соединений, в том числе 8 новых природных соединений, строение которых установлено с помощью УФ-, ИК-, КД-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. К новым соединениям были отнесены четыре флавоноида, в том числе гнафалозид С из *Gnaphalium uliginosum* (*Asteraceae*), 6"-*O*-малонил-пиракантозид, 4"-*O*-малонил-пиракантозид и дракопальмазид из *Dracoscephalum palmatum* (*Lamiaceae*). Также соискателем были выделены четыре иридоида, в том числе алгидизид I и алгидизид II из *Gentiana algida* (*Gentianaceae*), флотуберозид I и флотуберозид II из *Phlomoides tuberosa* (*Lamiaceae*).

Автором были разработаны и валидированы новые методики анализа фенольных и терпеновых соединений с применением физико-химических методов. Кроме того, было изучено орган-специфическое распределение исследуемых соединений в растениях и выявлено хемотаксономическое значение некоторых соединений в изучаемых семействах.

Значимость для науки и практики результатов диссертации

Диссертационная работа Чириковой Надежды Константиновны вносит существенный вклад в решение важных для отечественной фармации задач, а именно, получению новых данных по химическому составу лекарственного растений, способам выделения биологически активных веществ из сырья, их идентификации, разработке методик стандартизации, а также рациональное использование ресурсов лекарственного растительного сырья.

Результаты проведенного комплекса исследований (этномедицинских, фитохимических и технологических) растительных видов Республики Саха (Якутия) дают перспективу внедрения в официальную медицину изученных видов растений, что значительно расширит список фармакопейного лекарственного растительного сырья. В результате выполненных исследований разработаны новые методики качественного и количественного анализа 50 растительных видов с применением методов ВЭЖХ с ультрафиолетовым и масс-спектрометрическим детектированием, которые используются в учебном процессе ФГАОУ ВО «Северо-Восточный Федеральный университет имени М.К. Аммосова». Разработаны проекты ФСП на «Траву шлемника байкальского» и «Экстракт травы шлемника байкальского сухой». Полученные результаты используются в ООО МИП «Арура». Материалы диссертации и проекты Фармакопейных статей предприятия на «Траву змееголовника пальчатого» и «Траву тимьяна Ревердатто» используются в работе ГБУ РС (Я) «Республиканский Центр медицинской профилактики» и ГБУ РС (Я) «Республиканский наркологический диспансер» в качестве информационных материалов.

Таким образом, можно заключить, что результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, имеют большую научно-практическую значимость и могут быть использованы в научных исследованиях в качестве прикладных материалов для обучения по курсам «Фармацевтическая химия», «Фармакогнозия», а также на предприятиях фармацевтического профиля.

Оценка личного вклада автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследований, постановке цели и задач, выборе объектов исследований, проведении экспериментальных исследований, обобщению полученных данных и их статистической обработке, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Связь работ с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова» по направлению «Изучение биоразнообразия, биологических ресурсов и биотехнологии их использования. Биохимические и физиологические адаптации живых организмов, молекулярно-генетические исследования биологических объектов на Севере» (Приказ №211-ОД от 04.03.2016 г.) и в соответствии с программой и планом научно-исследовательских работ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (Проект РФФИ № 16-43-030857 на тему: «Фенольные ингибиторы реакции Майларда и некоторых пищеварительных ферментов (амилаза,

альфа-глюкозидаза) природного происхождения как модельные соединения для создания антидиабетических лекарственных средств», Проект ЦНМТ СО РАН № 25.10. на тему: «Структурно-функциональное исследование низкомолекулярных фенольных соединений как антитирозиназных агентов», Проект СО РАН № VI.62.1.8 на тему: «Создание лекарственных средств системного действия на основе Тибетской медицины», Проект СО РАН № VI.52.1.3. на тему: «Молекулярно-клеточные механизмы стресс-индукционных патологических состояний и коррекция их средствами природного происхождения»).

Структура и оформление диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, списка сокращений, 6 глав экспериментальных исследований, описания объектов и методов исследования, общих выводов, списков рисунков и таблиц, списка литературы, включающего 357 источников, из которых 304 - на иностранных языках. Работа иллюстрирована 44 рисунками, 48 таблицами, включает 9 приложений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, приведены научная новизна, практическая значимость полученных результатов.

Глава 1 посвящена этномедицинскому исследованию растительного лекарствоведения в традиционной медицине республики Саха (Якутия). Автором подробно представлена история изучения лекарственных растений региона, обоснован высокий интродукционный потенциал и уникальность местных растительных видов ввиду особых абиотических факторов республики Саха (Якутия). Соискателем приводятся данные о развитии традиционной медицины в регионе, указываются методы и приемы народного врачевания, доказывается необходимость сохранения уникальных этномедицинских сведений народов республики Саха (Якутия). Автором был проведен опрос большого числа респондентов, по результатам которого был составлен список лекарственных растений, применяемых до настоящего времени. По итогам главы 1 автором сделан вывод о необходимости изучения химического состава отдельных растительных видов, произрастающих на территории республики Саха (Якутия), их фармакогностического анализа и совершенствования методов оценки качества растительного сырья.

Таким образом, глава 1 достаточно полно отражает актуальность проблемы дальнейшего развития этномедицины и возможные пути ее решения.

В главе 2 приведена характеристика объектов и методов исследования (фармакогностические, аналитические и препаративные методы разделения, физико-химические, химические методы и статистический анализ).

Глава 3 посвящена изучению растительных видов семейства *Rosaceae*. Исследованы 29 растительных объектов из данного семейства, выявлены

растения-концентраторы флавоноидов, катехинов, процианидинов и гидролизуемых танинов. Было проведено исследование фенольных соединений травы *Potentilla anserina*, в результате которого было выделено 17 компонентов (9 флавоноидов, 4 эллаготанина и 4 кислоты). Присутствие эллаготанинов потентилина, агримоновых кислот А и Б было установлено впервые. Отмечена перспективность изучения следующих растительных видов: *Comarum palustre*, *Chamaerhodos erecta*, *Fragaria orientalis*, *Geum allepicum*, *Rosa acicularis*, *Rubus matsumuranus*, *Rubus saxatilis*.

В главе 4 автором приводятся сведения о химическом составе наиболее распространенного и широко используемого в республике Саха (Якутия) рода *Artemisia* (12 видов). Соискателем представлены данные о выделении 112 фенольных соединений, среди которых кофеилхинные кислоты были доминирующими компонентами. В ходе изучения компонентного состава фенольных соединений надземной части *Gnaphalium uliginosum* было выделено 22 соединения, из них 1 новое – гнафалозид С. Установлено, что доминирующей группой веществ в траве *G. uliginosum* являлись фенилпропаноиды. Сделан вывод о перспективности использования данного растительного сырья вследствие высокого содержания фенилпропаноидов.

В 5 главе соискателем обсуждаются результаты фитохимического исследования растительного сырья семейства Gentianaceae (*Gentiana algida*, *G. decumbens*, *G. macrophylla*, *G. triflora*). Из надземной части *G. algida* выделено два новых иридоидных гликозида – алгидизид I и алгидизид II, а также 14 известных иридоидов. Кроме того, впервые был обнаружен мангиферин в образцах *G. triflora*. Пектиновые полисахариды с высоким содержанием рамногалактуронанов и арабиногалактанов были также идентифицированы и охарактеризованы в изучаемых видах *Gentiana* впервые.

Глава 6 посвящена химическому анализу растительных видов семейства Lamiaceae. В результате проведенных исследований в составе фракций из травы *Thymus baicalensis*, *T. sibiricus*, *T. reverdattoanus* было выявлено присутствие флавоноидов, простых фенолов и тритерпеновых кислот. В результате комплексного хроматографического исследования надземной части *Dracocephalum palmatum* было выделено 23 соединения. Кроме того, из надземной части *D. palmatum* было выделено 3 новых соединения: 6"-*O*-малонил-пиракантозид, 4"-*O*-малонилпиракантозид и дракопальмазид. Было определено общее содержание фенольных соединений в 7 видах рода *Leonurus*. Также было проведено хроматографическое разделение *Galeopsis bifida* и *Scutellaria scordifolia*. Было впервые установлено наличие циннамамида для рода *Scutellaria* и семейства Lamiaceae в целом. Из подземных органов *Phlomoides tuberosa* было выделено 16 компонентов, а также 2 новых соединения: флотуберозид I и флотуберозид II.

В главе 7 приведены данные по фармакогностическому исследованию надземной части *S. baicalensis* и определены внешние признаки, особенности

анатомического строения, выявлены товароведческие показатели и методы качества сырья. Разработан способ получения сухого экстракта из травы *Scutellaria baicalensis* и проекты ФСГП «Шлемника байкальского трава» и «Шлемника байкальского экстракт сухой».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует пунктам 3, 5, 6, 7 паспорта специальности «14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Научные положения, выводы диссертационной работы основываются на большом объеме экспериментального материала, полученного с использованием современных химических, физико-химических методов анализа. При выполнении экспериментальной части работы использовано современное сертифицированное оборудование, прошедшее поверку. Все результаты работы обработаны статистически в соответствии с требованиями ГФ РФ XIII издания, а также с помощью программы «Microsoft Excel». Различия между группами считались статистически значимыми при $p<0,05$. Достоверность подтверждена многократным повторением экспериментов, валидационной оценкой разработанных методик, статистической обработкой полученных данных.

Рекомендации по использованию полученных результатов

На основе полученных результатов разработаны 4 проекта фармакопейных статей: «Тимьяна Ревердатто трава», «Змееголовника пальчатого трава», «Шлемника байкальского трава» и «Экстракта шлемника байкальского сухого».

Основные положения диссертации отражены в 38 публикациях, в том числе 37 работ, опубликованных в периодических изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ, и 1 монография.

Результаты диссертационных исследований были представлены и обсуждены на международных и российских конференциях. Результаты, полученные при проведении исследований, используются в учебном процессе ФГАОУ ВО «Северо-Восточный Федеральный университет имени М.К. Аммосова», а также в работе в ООО МИП «Арура», ГБУ РС(Я) «Республиканский центр медицинской профилактики», ГБУ РС(Я) «Республиканский наркологический диспансер».

Диссертационная работа Чириковой Надежды Константиновны оформлена по существующим правилам, исследовательский материал изложен последовательно и логично, полученные экспериментальные данные обработаны статистически и достоверны, выводы аргументированы. Личный вклад автора в выполнении всех стадий диссертационной работы является определяющим, оригинальность текста диссертации, установленная с применением программы «Антиплагиат», составляет более 90 %.

Несмотря на положительную оценку полученных результатов проведенных исследований, по представленной работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1. В 3 главе экспериментальной части диссертации приведены результаты по разработке и валидации методик одновременного количественного определения 7 фенольных соединений методом МК-ВЭЖХ в траве *Potentilla anserina* L. Насколько оправдано использование подобного подхода при стандартизации лекарственного растительного сырья?
2. В рецензируемой диссертационной работе содержатся материалы, ранее включенные в кандидатскую диссертацию «Фармакогностическое исследование надземной части шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi)», 2007 г.
3. В дальнейшем рекомендуем усовершенствовать методику количественного определения суммы действующих веществ в траве и экстракте сухом шлемнике байкальского, ввиду того, что методика, приведенная в диссертации, включает результаты суммарной оценки содержания флавоноидов. Такой подход в анализе лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе не целесообразен.
4. При подборе оптимальных параметров экстракции в процессе разработки способа получения экстракта, считаем необоснованным использование температуры 100 °С. Наряду с этим, при изложении технологии получения экстракта не обозначены точки контроля процесса.

В работе встречаются некорректные определения и опечатки, которые вместе с тем не влияют отрицательно на восприятие в целом очень логично изложенного материала. Обнаруженные недостатки и сделанные замечания не носят критический характер и не снижают достоинств диссертационной работы, выполненной на высоком профессиональном уровне.

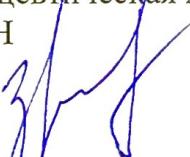
Заключение

Диссертационная работа Чириковой Н.К. «Фенольные и терпеновые соединения растений из флоры Республики Саха (Якутия): состав и структура», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельно выполненной и завершенной научной квалификационной работой, которая включает в себя решение важных задач современной фармацевтической науки – пополнение информационного массива данными по химическому составу, обеспеченности сырьевой базы лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Саха (Якутия), целенаправленный выбор наиболее перспективных видов сырья, поиск и внедрение в медицинскую практику современных и эффективных лекарственных растительных препаратов, что отвечает социальной задаче здравоохранения в части улучшения качества и продолжительности жизни населения.

По актуальности, объему исследований, научно-методическому уровню, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Чириковой Н.К. «Фенольные и терпеновые соединения растений из флоры Республики Саха (Якутия): состав и структура» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу обсужден на заседании секции Ученого совета №5 по поиску БАВ и разработке лекарственных растительных препаратов и лекарственного растениеводства ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (протокол №5 от «08» ноября 2018 г.).

Главный научный сотрудник отдела фитохимии
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский
институт лекарственных и ароматических растений»
(ВИЛАР), доктор фармацевтических наук
(специальность 14.04.02- фармацевтическая химия,
фармакогнозия), профессор РАН

 Зилфиаков Ифрат Назимович

Подпись И.Н. Зилфиакова заверяю

Заместитель директора
по научной работе ФГБНУ ВИЛАР
доктор фармацевтических наук,
профессор

 Мизина Прасковья Георгиевна

 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

«08» ноября 2018 г.