

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Чириковой Надежды Константиновны «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 исследований

Изучение и рациональное использование биологических ресурсов является одним из важнейших факторов устойчивого развития северных территорий. Сбор и описание сохранившихся самобытных методов, уникальных рецептов, опыта использования растений народными целителями является одним из методов поиска новых видов лекарственного растительного сырья, расширения спектра применения уже известных видов.

Уникальная флора Якутии и ее большой интродукционный потенциал определяют тенденцию к широкому использованию растительных ресурсов в качестве сырья и возможности создания новых перспективных практически ценных препаратов и продуктов. При этом приоритетными являются задачи по выявлению потенциальных источников биологически активных соединений, изучению химического состава растений, выделению, установлению химической структуры молекул, определению физико-химических и биологических свойств. Решение указанных задач позволит в дальнейшем разработать инновационные технологии по производству лекарственных препаратов, биологически активных добавок на основе перспективных видов.

В связи вышеизложенным, тема диссертационного исследования Чириковой Надежды Константиновны, посвященная изучению химического состава некоторых видов, произрастающих на территории республики Саха (Якутия), их фармакогностический анализ и совершенствование методов оценки качества является актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Соискателем проведено этномедицинское исследование лекарственных растений, применяемых в традиционной медицине Якутии, по результатам которого выявлены факты использования 85 растительных видов. Автором идентифицированы перспективные растительные виды для дальнейшего изучения их химического состава. Было впервые проведено химическое исследование фенольных и терпеновых соединений растительных видов, произрастающих в Республике Саха (Якутия), относящихся к семействам:

Rosaceae (29 видов), Asteraceae (13 видов), Gentianaceae (5 видов) и Lamiaceae (14 видов).

С использованием комплекса хроматографических методов было выделено 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''-О-малонил-пиракантозид, 4''-О-малонил-пиракантозид и дракопальмазид из *Dracocephalum 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 *Phlomooides tuberosa* (Lamiaceae).

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

Сформулированные автором выводы в достаточной мере обоснованы и отвечают цели и задачам исследований. Таким образом, достоверность научных положений и обоснованность выводов базируются на достаточных по своему объему теоретических и экспериментальных данных, непротиворечивости полученных результатов и обеспечены использованием современных методов исследований и статистической обработкой полученных данных.

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

Диссертационная работа Чириковой Надежды Константиновны вносит существенный вклад в решение важных для отечественной фармации задач, а именно расширение ассортимента лекарственного растительного сырья, исследование химического состава лекарственного растительного сырья, идентификацию природных соединений, разработку методов выделения, стандартизации.

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 несомненное научно-практическое значение и могут быть использованы в научных исследованиях, в учебном процессе, 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.

Оценка содержания 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 более 300 источников, большая часть из которых на иностранном языке. 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. По результатам опроса травников и целителей собраны и анализированы уникальные методы и приемы народного врачевания, и составлен список лекарственных растений, применяемых до настоящего времени. 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, статистического анализа.

Глава 3 посвящена изучению химического состава растительных видов семейства Rosaceae. Исследованы 29 растительных объектов из данного семейства, выявлены растения-концентраторы флавоноидов, катехинов, процианидинов и гидролизуемых таннинов. Было проведено исследование фенольных соединений в надземных частях *Potentilla anserina*, *Comarum palustre* и рода *Filipendula*. Отмечена перспективность изучения некоторых растительных видов.

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. Сделан вывод о перспективности использования данного растительного сырья вследствие высокого содержания фенилпропаноидов.

В 5 главе соискателем приведены результаты фитохимического исследования растительного сырья семейства Gentianaceae (*Gentiana algida*, *G. decumbens*, *G. macrophylla*, *G. triflora*, *G. azurea*). Выделены и идентифицированы известные и новые соединения. Из надземной части *G. algida* выделено два новых иридоидных гликозида – алгидизид I и алгидизид II, а также 14 известных иридоидов. Определено количественное содержание иридоидов и флавоноидов в исследуемых видах *Gentiana*.

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 *Dracosephalum palmatum* было выделено 23 соединения. Кроме того, из надземной части *D. palmatum* было выделено 3 новых соединения: 6''-О-малонил-пиракантозид, 4''-О-малонилпиракантозид и дракопальмазид. Было определено общее содержание фенольных соединений в 7 видах рода *Leonurus*. Также было проведено хроматографическое разделение *Galeopsis bifida* и *Scutellaria scordiifolia*. Было впервые установлено наличие циннамида для рода *Scutellaria* и семейства Lamiaceae в целом. Из подземных органов *Phlomis 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, установлены основные анатомо-диагностические признаки, выявлены товароведческие показатели и методы качества сырья. Разработан способ получения сухого экстракта из травы *Scutellaria baicalensis* и проекты ФСП «Шлемника байкальского трава» и «Шлемника байкальского экстракт сухой».

На основе полученных результатов разработаны 4 проекта фармакопейных статей предприятия: «Тимьяна Ревердатто трава», «Змееголовника пальчатого трава», «Шлемника байкальского трава» и «Экстракт шлемника байкальского сухой», которые представлены в Приложениях.

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

Результаты диссертационных исследований доложены 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.

В целом, положительно оценивая диссертационную работу Чириковой Надежды Константиновны, считаем целесообразным высказать некоторые замечания и поставить следующие вопросы:

Требует разъяснения подход автора при выборе на предварительном этапе растительных видов семейства *Rosaceae*. Автор указывает на «определенный хозяйственный интерес и удовлетворительные сырьевые запасы в пределах республики». Что подразумевается под хозяйственным интересом, кто определил этот интерес, равно как и удовлетворительные запасы видов?

Для лапчатки гусиной (*Potentilla anserina*) автор не разрабатывал проектов нормативной документации, с какой же целью разработана методика количественного определения семи фенольных соединений в этом виде и проведена ее валидация?

Какова степень достоверности установления структуры веществ методом МК-ВЭЖХ-УФ-МС?

На стр. 98 диссертации автор указывает на то, что соединения 1 и 10 идентифицированы в экстрактах видов *Artemisia* как моно-кофеилхинные кислоты «...согласно полученному молекулярному иону $[M-H]^-$ с m/z 353». На наш взгляд делать однозначное заключение только на основе этого не совсем корректно, поскольку молекулярный ион $[M-H]^-$ с m/z 353 в режиме ХИ Neg.Scan имеют и некоторые другие фенольные соединения. Для этого необходима совокупность данных, которую вероятно автор и использовал при расшифровке полученных данных и идентификации веществ.

В разделе 7.2 «Товароведческий анализ сырья» для надземной части измельченного шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*) и проекте ФС «Шлемника байкальского трава» автор регламентирует только показатель «частиц, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм», а для порошкового сырья (раздел 7.2) только содержание частиц «не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм». Чем автор это обосновывает, ведь действующая в ГФ ОФС «Определение подлинности, измельченности и содержание примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» содержит однозначные рекомендации относительно количества сит, используемых для определения степени измельченности сырья и нормирования в документации допустимых значений содержания частиц большего и меньшего размера.

В списке литературы:

- источники №№ 3,15,19,37,61,71,73,79 и т.д. оформлены с ошибками;

- в источниках №№ 62, 64, 65, 72, 90, 249, 288 и 338 отсутствуют названия публикаций;

- ряд публикаций дублируется дважды (188 и 189; 193 и 194; 195 и 196; 215 и 219; 216 и 220; 217 и 221; 224 и 228; 234 и 242; 253 и 254; 257 и 258; 260 и 261; 263 и 264; 272 и 273; 290 и 291; 312 и 313; 345 и 346);

- некоторые трижды (227, 230 и 231; 232, 233 и 241).

В ФСП «Тимьяна Ревердатто трава», «Змееголовника пальчатого трава» автор указывает «гравиметрический метод» при определении большинства показателей, в т.ч. эфирного масла. Автор разработал новый метод определения эфирного масла?

В ФСП «Тимьяна Ревердатто трава» и «Змееголовника пальчатого трава» датируемых 2018 годом, автор указал, что показатель микробиологическая чистота нормируется по ГФ XI, XII, хотя с 1 января 2016 года по ноябрь 2018 года действовала ГФ XIII, где имеется ОФС 1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота».

В работе встречаются неудачные слова и выражения: «хороший источник флавоноидов», «новый природный источник функциональных напитков из-за высокого содержания улучшающих здоровье соединений», «многообещающие противомикробные..... свойства».

Указанные замечания не носят принципиальный характер, и не снижают достоинства представленной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Автореферат диссертации оформлен в соответствии с современными требованиями и полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения. 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 важной проблемы современной фармацевтической науки – изучения химического состава лекарственного растительного сырья, установления строения, идентификации природных соединений, разработки методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

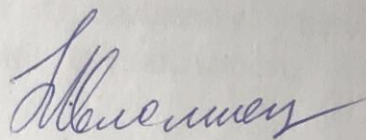
По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа «Фенольные и терпеновые соединения растений из флоры республики Саха (Якутия): состав и структура» Чириковой Надежды Константиновны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке 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.

Официальный оппонент:

профессор кафедры фармакогнозии
с курсами ботаники и экологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
доктор фармацевтических наук,
доцент

«20» ноября 2018 г.



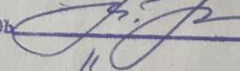
Коломиец Наталья Эдуардовна

Данные об авторе отзыва:

Коломиец Наталья Эдуардовна, доктор фармацевтических наук (специальность 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент, профессор кафедры фармакогнозии с курсами ботаники и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел. 8 (3822) 51-50-28, E-mail: borkol47@mail.ru



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь  М.Ю. Хлустов

«20» ноября 2018 г.