

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук Дайронас Жанны Владимировны на диссертационную работу Чирковой Надежды Константиновны на тему «Фенольные и терпеновые соединения растений из флоры Республики Саха (Якутия): состав и структура», представленную на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН

Актуальность темы исследования

Стратегия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в области народной медицины, принятая на период с 2014 по 2023 гг., отмечает что «Народная медицина имеет долгую историю и представляет собой общий итог накопленных знаний, навыков и практики, которые основаны на теориях, верованиях и опыте коренных народов и представителей различных культур, независимо от того, можем мы их объяснить или нет, и используются для поддержания здоровья, а также для профилактики, диагностики, улучшения состояния или лечения при физических и психических расстройствах». В феврале 2013 г. в докладе на Международной конференции по народной медицине для стран Юго-Восточной Азии на тот момент Генеральный директор ВОЗ, доктор Маргарет Чен отметила: «Методы народной медицины, качество, безопасность и эффективность которых подтверждены на практике, способствуют обеспечению доступа всех людей к медицинской помощи. Для многих миллионов людей лекарственные средства растительного происхождения, народные способы лечения и народные целители – главный источник медико-санитарной помощи, а иногда и единственный источник такой помощи. Эта помощь находится близко от дома, она территориально и финансово доступна. Она также приемлема в культурном отношении и пользуется доверием значительного числа людей». Стратегия ВОЗ предусматривает проведение

ние научных исследований проблем безопасности, эффективности лекарственных средств и других продуктов растительного происхождения, используемых в народной медицине, гармонизацию норм их качества и интеграцию в современную систему здравоохранения.

Чирикова Н.К. в своей работе обратилась к опыту, накопленному населением самой большой административно-территориальной единицы в мире – Республики Саха (Якутия), отличающейся относительным экологическим благополучием и флористическим разнообразием.

Якуты – самый крупный из коренных народов Сибири, накопивший уникальный опыт ведения хозяйства, развития культуры в достаточно суровых климатических условиях. Уникальность сложившейся медицинской помощи якутов обусловлена не только отдаленностью республики, проживанием населения в труднодоступных районах, но и бережным отношением к традициям предков. Научное изучение используемых лекарственных растений началось в 1669 г. описанием используемых видов С. Епишевым и продолжалось вплоть до 90-х годов XX века. Работы преимущественного посвящались этнографии, а также изучению растительных ресурсов, химического состава растений Якутии. Продолжение этих изысканий, оценка современного состояния возможности заготовки лекарственного растительного сырья, интеграция знаний прошлого с современными требованиями и технологией является, несомненно, актуальным научным направлением.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация работа Чириковой Н.К. выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов анализа (химические методы УФ-, ИК-, КД-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия) и статистической обработки. Результаты определения внешних и микроскопических признаков лекарственного растительного сырья сопровождаются фотографиями. Поставленные задачи соответствуют цели работы, раскрывают основные вопросы, касающиеся темы диссертации. Научные положения и выводы диссертации основаны на достаточном количестве теоретических и эксперименталь-

ных данных, полученные выводы обоснованы, аргументированы и полностью согласуются с поставленными задачами.

Новизна и достоверность результатов исследований

Научная новизна заключается в выявлении в результате этноФармакологического исследования 85 перспективных в медицинском отношении видов флоры Республики Якутия (Саха). При их дальнейшем химическом изучении впервые установлен состав фенольных и терпеновых соединений растений из семейств *Rosaceae* (29 видов), *Asteraceae* (13 видов), *Gentianaceae* (5 видов) и *Lamiaceae* (14 видов). С использованием комплекса хроматографических методов было выделено более 350 компонентов, в том числе восемь новых природных соединений: четыре флавоноида, в том числе гнафалозид C [спинацетин-7-O-(6"-O-кофеил-)- β -D-глюкопиранозид] из *Gnaphalium uliginosum* (*Asteraceae*), 6"-O-малонил-пиракантозид [(S)-эриодиктиол-7-O-(6"-O-малонил)- β -D-глюкопиранозид], 4"-O-малонил-пиракантозид [(S)-эриодиктиол-7-O-(4"-O-малонил)- β -D-глюкопиранозид] и дракопальмазид [лютеолин-7,4'-ди-O- α -L-рамнопиранозил-(1→6)- β -D-глюкопиранозид, лютеолин-7,4'-ди-O-рутинозид] из *Dracocephalum palmatum* (*Lamiaceae*), и четыре иридоида, в том числе алгидизид I [2'-(2",3"-дигидроксибензоил)-логановая кислота] и алгидизид II [6'-(2",3"-дигидроксибензоил)-логановая кислота] из *Gentiana algida* (*Gentianaceae*), флотуберозид I [лямиридозин-1-O-(6'-O- β -D-глюкопиранозил)- β -D-глюкопиранозид, 6'-O- β -D-глюкопиранозил лямальбид] и флотуберозид II [лямиридозин-1-O-(6'-O- α -D-галактопиранозил)- β -D-глюкопиранозид, 6'-O- α -D-галактопиранозил лямальбид] из *Phlomoides tuberosa* (*Lamiaceae*).

Разработаны и валидированы новые методики анализа фенольных и терпеновых соединений в лекарственном растительном сырье. Выявлено хемотаксономическое значение некоторых соединений в изучаемых семействах.

Достоверность полученных результатов подтверждена многократным повторением экспериментов, валидационной оценкой разработанных методик, статистической обработкой полученных данных.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты проведенных этнофармакологических, фитохимических и технологических исследований растений Республики Саха (Якутия) подводят теоретическую базу для дальнейшего более глубокого изучения региональных лекарственных растений, а также дают перспективу внедрения в официальную медицину изученных видов, что значительно расширит список используемого в фармацевтической практике лекарственного растительного сырья.

Практическая значимость работы заключается в создании новых методик качественного и количественного анализа биологически активных веществ около 50 растительных видов с применением методов высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым и массспектрометрическим детектированием, которые используются в учебном процессе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Кроме того разработаны проекты нормативных документов на ранее не применявшееся в медицине лекарственное растительное сырьё «Шлемника байкальского трава», «Травы шлемника байкальского экстракт сухой», «Тимьяна Ревердатто трава», «Змееголовника пальчатого трава».

Содержание и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 323 страницах (с приложениями) печатного текста и 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 иностранном языке. Работа иллюстрирована 43 рисунками, 50 таблицами и содержит 3 приложения.

Во введении раскрыта актуальность темы, определена цель и задачи исследования, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая

ская значимость работы, доклады и публикации по теме диссертации, отражен личный вклад автора.

Глава 1 посвящена обзору литературы, посвящённой вопросам истории научного изучения лекарственных растений Республики Саха (Якутия), этнофармакологическим сведениям.

В главе 2 описаны материалы и методы исследования, использованные при выполнении экспериментов. Однако в главе не указано, какие приборы использовал автор для проведения микроскопического анализа лекарственного растительного сырья.

Следующие четыре главы содержат результаты изучения химического состава лекарственного растительного сырья, заготовленного от видов семейств *Rosaceae* (глава 3), *Asteraceae* (глава 4), *Gentianaceae* (глава 5), *Lamiaceae* (глава 6). Автором выделены и идентифицированы эллаготанины, флавоноиды, фенилпропаноиды, ксантоны и другие фенольные соединения с использованием современных химических и физико-химических методов. Некоторые соединения обнаружены в изучаемых видах впервые. Завершается каждая глава перспективами изучения видов указанных семейств из флоры Республики Саха (Якутия).

Глава 7 посвящена фармакогностическому исследованию травы *Scutellaria baicalensis*, способу получения сухого экстракта и его анализу. Автор приводит материалы определения подлинности нового лекарственного растительного сырья, проведение испытаний, подтверждающих его качество, технологическую схему получения экстракта шлемника байкальского сухого, изучение его химического состава и разработки показателей его качества.

Общие выводы, представленные в конце диссертации, согласуются с целью и задачами, поставленными во введении.

Список литературы содержит достаточное число современных отечественных и зарубежных публикаций.

В приложение вынесены материалы внедрения результатов диссертационного исследования в фармацевтическую практику.

Автореферат диссертации полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации и оформлен в соответствии с требованиями.

Замечания, предложения и вопросы по содержанию и оформлению диссертационной работы

Диссертация Чириковой Н.К. основана на значительном объеме теоретических и экспериментальных исследований, проведенных автором на высоком профессиональном уровне, построена логично, однако требует пояснения в ряде вопросов:

1. В тексте работы встречаются устаревшие и некорректные термины, например «целебные травяные чаи», «цветы», «соляная кислота», «ускоренное хранение».

2. Автор в главе 7 даёт описание внешних признаков травы *Scutallaria baicalensis* цельной, измельчённой и порошка, однако морфологические диагностические признаки травы *Scutallaria baicalensis* не конкретизированы, а микроскопический анализ проведён только для цельного сырья. Ни в главе 2, ни в главе 7 не указано, какие приборы использованы для проведения микроскопического анализа лекарственного растительного сырья. Как выполняли срезы листа: от руки или с помощью микротома?

3. В п. 7.2 приведены результаты определения норм качества травы *Scutallaria baicalensis*, однако отсутствует количественное определение суммы флавоноидов, представленное в спецификации нормативного документа на сырьё. Почему в работе отсутствует разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве *Scutallaria baicalensis*, а приводится только для анализа экстракта?

4. В п. 7.3.1 указано, что экстракт травы *Scutallaria baicalensis* получали с использованием спирта 70% при нагревании до 100 °C. Почему выбраны такие условия, учитывая температуру кипения спирта 70% при нормальном атмосферном давлении 80,72 °C? Достаточно ли для оптимального выхода суммы биологически активных веществ экстракции в течение 90 мин дважды и третья операция 30 мин (на стр. 238) или 60 мин (на стр. 239)? Как такие

параметры экстракции могут быть реализованы в условиях фармацевтического предприятия?

5. Почему потеря в массе при высушивании экстракта травы *Scutellaria baicalensis* сухого составила 7,52% (стр. 242), если по требованиям Государственной фармакопеи XIII издания ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты» содержание влаги не может быть больше 5%? Как достигли отсутствия гигроскопичности (с. 242)? Некорректно обозначать промежуточный продукт упаривания водным экстрактом, т.к. в качестве экстрагента использован спирт 70%, а не вода.

6. Пункты 7.3.3 и 7.3.4 лучше было поменять местами, т.к. разработку методики стандартизации и нормы содержания флавоноидов логично привести после изучения химического состава экстракта.

Все сделанные замечания не носят принципиального характера, не снижают ценность проделанной работы и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Чириковой Надежды Константиновны на тему «Фенольные и терпеновые соединения растений из флоры Республики Саха (Якутия): состав и структура», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы по изучению этномедицинского применения растений из флоры Республики Саха (Якутия), химико-аналитическому исследованию их фенольных и терпеновых соединений, что имеет большое значение для современной фармации.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методическому уровню, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Чириковой Надежды Константиновны на тему «Фенольные и терпеновые соединения растений из флоры Республики Саха (Якутия): состав и структура» полностью соответствует

вует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с учетом изменений, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Чирикова Надежда Константиновна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры фармакогнозии и ботаники
Пятигорского медико-фармацевтического института –
филиала федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук (14.04.02. – фармацевтическая
химия, фармакогнозия)

06 ноября 2018 г.

Жанна Владимировна Дайронас

Подпись Дайронас Жанны Владимировны заверяю
начальник отдела кадров Пятигорского
медико-фармацевтического института –
филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России



И.Б. Злобина

Контактные данные:

Дайронас Жанна Владимировна
Адрес: 357532 г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11
Тел.: 8-918-747-93-69
e-mail: daironas@mail.ru