

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу Кащенко Нины Игоревны «Фенольные соединения растений Байкальского региона: состав, структура, биологические свойства», представленную к защите в диссертационный совет 99.0.045.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

### **Актуальность темы исследования**

Социально значимые заболевания относятся к числу наиболее актуальных проблем современного здравоохранения и основных угроз для здоровья населения, так как наносят значительный ущерб обществу, обусловленный временной и стойкой потерей трудоспособности, преждевременной смертностью, большими затратами на профилактику, лечение и реабилитацию. Наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями в группу неинфекционных патологий включены сахарный диабет и болезнь Альцгеймера.

В настоящее время фенольные соединения считаются важным источником препаратов для лечения метаболических и нейродегенеративных заболеваний из-за их потенциальной ингибирующей активности в отношении ацетилхолинэстеразы и α-глюказидазы, а также антиоксидантной активности и низкой токсичности. Известно о накоплении фенольных соединений в космополитных семействах Rosaceae, Asteraceae и Lamiaceae, большое число представителей которых произрастает в Байкальском регионе. Совокупность исключительных климатических факторов Байкальского региона, наличие на его территории зарослей лекарственных растений и их широкие адаптационные возможности определяют тенденцию к использованию растительных ресурсов данного региона в качестве потенциального источника растительного сырья. Тема диссертационного исследования Кащенко Нины Игоревны обладает актуальностью, так как предметом ее изучения являются фенольные соединения растений отечественной флоры.

## **Научная новизна исследований и полученных результатов**

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что соискателем впервые изучена биологическая активность (антиацилхолинэстеразная, антиглюкозидазная) экстрактов растений Байкальского региона (семейства Rosaceae, Asteraceae, Lamiaceae), а также видов, выращенных в условиях культуры. Результатом скринингового исследования явилась выборка 13 растительных объектов (6 видов из семейства Rosaceae, 4 – Asteraceae, 3 – Lamiaceae), которые далее изучались с применением комплекса аналитических и препаративных методов разделения, а также при помощи физико-химических методов анализа. Следствием детального изучения химического профиля выбранных видов явилось выделение более чем 400 соединений, а также 19 новых веществ фенольной природы. К новым соединениям были отнесены флавоноиды: календозиды I-IV, апигенин-7-*O*-(4"-малонил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид, апигенин-7-*O*-(4"-малонил-6"-ацетил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид, раунозиды A, B, C, D, E, F, G, спиреасалицин, лютеолин-7-*O*-(3",6"-ди-*O*-ацетил)- $\beta$ -D-глюкопиранозид; гидроксициннаматы: 1,5-ди-*O*-изоферулоилхинная кислота, непетамултины C и D, а также кумарин неоизобайссеозид. При помощи высокоэффективных хроматографических методов Кащенко Н.И. были разработаны и валидированы новые методики анализа фенольных соединений. Кроме того, было изучено распределение исследуемых соединений по органам растений. Также соискателем была определена биодоступность фенольных соединений в результате симулированного переваривания и было выявлено образование уролитинов из хебулоильных эллаготанинов.

## **Значимость полученных результатов диссертации для науки и практики**

Диссертационная работа Нины Игоревны Кащенко является результатом многолетних исследований, поэтому обширный экспериментальный материал, полученный автором, позволил провести глубокий анализ и дать четкие ответы

на поставленные задачи. Работа Н.И.Кащенко вносит существенный вклад в решение важных для отечественной фармации задач, а именно: исследование химического состава лекарственного растительного сырья, идентификация природных соединений, разработка методов для их выделения и стандартизации. Исследованные виды растений перспективны для внедрения в официальную медицину, что расширит список фармакопейного лекарственного растительного сырья. Для качественного и количественного анализа растений (13 видов) были разработаны новые методики анализа методами ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС (используются в учебном процессе биологического отделения Института естественных наук ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»). Соискателем был предложен ряд ФСП («Календулы лекарственной цветки», «Календулы лекарственной травы», «Малины Мацумуры листья», «Котовника многонадрезанного трава»), которые используются в фармацевтическом производстве и медицинских учреждениях Республики Бурятия и Иркутской области в качестве информационных материалов. Также автором был разработан способ получения уролитина D, обладающего гипогликемическим действием, на который получен патент РФ.

Таким образом, можно заключить, что результаты, полученные в ходе 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 содержания диссертации**

Диссертационная работа занимает 346 страниц и содержит в своей структуре введение, 6 глав собственных экспериментальных исследований, главу, посвященную материалам и методам исследования, заключение, общие выводы, список сокращений, список литературы, в который включены 378 источников (353 – на иностранном языке) и 11 приложений (патент, акты внедрения, ФСП).

Актуальность выполнения диссертационной работы представлена во введении. Автором были сформулированы цель работы и ее задачи, а также отражены научная новизна полученных результатов исследований, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, публикации по теме диссертации, личный вклад автора.

В главе 1 описан выбор растительных объектов для углубленного фитохимического исследования, который основан на результатах биологического скрининга по изучению антиацетилхолинэстеразной и антиглюкозидазной активности растений семейств Rosaceae, Asteraceae, Lamiaceae, которые были собраны или выращены в условиях культуры в Байкальском регионе.

Глава 2 содержит результаты изучения фенольных соединений семейства Rosaceae. Автором осуществлено выделение свыше 200 соединений из травы репешка азиатского, гравилата алеппского, сиббальдиецвета вильчатого, сабельника болотного, побегов спиреи иволистной<sup>\*</sup> и листьев<sup>\*</sup> малины Мацуумуры. Также из побегов спиреи иволистной было выделено новое соединение – спиреасалицин.

В главе 3 диссидентом представлены данные изучения биодоступности фенольных соединений в результате симулированного переваривания. Методом ВЭЖХ-УФ было доказано образование уролитинов из эллаготанинов после инкубации с культурой микробиоты кишечника. Кроме того, автором был осуществлен целенаправленный химический синтез уролитина D в условиях *in vitro*.

Следующие две главы включают в себя результаты изучения химического состава лекарственного растительного сырья видов семейств Asteraceae (глава 4) и Lamiaceae (глава 5). Автором с использованием современных химических и физико-химических методов выделены и идентифицированы флавоноиды, гидроксициннаматы, кумарины и другие фенольные соединения. Некоторые соединения обнаружены в изучаемых видах впервые. Было описано выделение 18 новых соединений фенольной природы, которые представляли собой производные розмариновой, изоферулолхинной

кислот, эскулетина, апигенина, лютеолина, непетина, кверцетина и изорамнетина.

В главе 6 представлены материалы по разработке ФСП «Календулы лекарственной цветки» и «Календулы лекарственной травы». Автором включены сведения по обоснованию выбора маркерных групп соединений для стандартизации сырья календулы лекарственной. Для определения подлинности сырья «Календулы лекарственной цветки» и «Календулы лекарственной травы» предложен метод ВЭТСХ (тритерпеновые гликозиды) и метод ВЭЖХ (гликозиды изорамнетина и кверцетина). Количествоное определение предлагается проводить по суммарному содержанию флавоноидов и фенилпропаноидов методом спектрофотометрии.

В главе 7 описаны материалы и методы исследования, использованные при выполнении экспериментов. Для объектов указаны дата сбора, географические координаты места произрастания. Для видов, выращенных в условиях культуры, приведены сведения об условиях выращивания. Описанные аналитические и препаративные методы включают в себя условия разделения исследуемых соединений.

В заключении предложена схема поиска новых активных соединений из лекарственного растительного сырья. Также путем изучения биологической активности новых выделенных соединений выявлены наиболее активные ингибиторы ферментов  $\alpha$ -глюказидазы и ацетилхолинэстеразы.

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

Список литературы содержит достаточное число современных отечественных и зарубежных публикаций.

В приложения вынесены материалы внедрения результатов диссертации в фармацевтическую практику.

### **Степень обоснованности заключений и выводов, сформулированных в диссертационном исследовании**

Диссертационная работа Кащенко Н.И. выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов анализа (аналитических, препаративных, физико-химических), а также адекватных приемов статистической обработки полученных данных, что позволяет сделать заключение о достоверности представленных результатов исследований. Поставленные задачи соответствуют цели работы и раскрывают основные вопросы, касающиеся темы диссертационной работы. Научные положения диссертации основаны на достаточном количестве теоретических и экспериментальных данных, полученные выводы обоснованы, аргументированы и полностью согласуются с поставленными задачами.

Структура и последовательность изложения материала в диссертации и автореферате полностью совпадают и отражают данные, полученные автором. Диссертационная работа написана грамотным языком и достаточно иллюстрирована.

Апробация настоящей работы осуществлена в виде докладов на региональных, всероссийских и международных конференциях, в которых отражены основные положения и выводы диссертации. Соискателем было опубликовано 45 работ, в том числе 35 статей в журналах перечня ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, и 1 патент.

Оценивая выполненную работу положительно и отмечая значимость проведенных исследований, хотелось бы высказать некоторые вопросы и замечания, касающиеся содержания и оформления работы:

1. В разделе 7.7 «Биологические методы исследования» (глава 7) приведено описание методик исследования без всяких ссылок на первоисточники. Если это Ваши разработки, то тем более следовало бы об этом упомянуть.

2. Вами отмечено, что наиболее активными ингибиторами фермента  $\alpha$ -глюкозидазы являются уролитины с максимальным числом гидроксильных групп. Почему Вы разработали схему синтеза для уролитина D, а не для уролитина M5, у которого 5 гидроксильных групп в отличие от четырех гидроксидов уролитина D?

3. Во «Введении» при описании теоретической и практической значимости работы указано, что разработаны ФСП на «Календулы лекарственной цветки», «Календулы лекарственной трава», «Малины Мацуумуры листья», «Котовника многонадрезанного трава». В Приложении представлены проекты также всех 4-х указанных статей. При этом в тексте диссертации приведены результаты разработок только двух первых ФСП, и только о них говорится в выводах. Почему в тексте диссертации и в выводах не упоминаются 3-я и 4-я статьи, тем более, что они вводятся впервые?

4. Почему в спецификации на сырье «Малины Мацуумуры листья» предлагается устанавливать подлинность по содержанию эллаготанинов, в частности ламбертианину С?

5. Среди исследованных сортов календулы лекарственной какой сорт считаете наиболее перспективным для выращивания в других регионах РФ с целью получения лекарственных средств и функциональных продуктов?

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

### **Заключение**

Диссертационная работа Кащенко Нины Игоревны на тему: «Фенольные соединения растений Байкальского региона: состав, структура, биологические свойства», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, представляет собой самостоятельно выполненное законченное научно-квалификационное исследование, в котором содержится решение важной задачи современной фармации по углублению научных знаний об объектах отечественной флоры, что, в конечном итоге, может привести к расширению номенклатуры эффективных и безопасных лекарственных средств растительного происхождения.

Диссертационная работа по актуальности, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям ВАК Министерства

науки и высшего образования РФ (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры неорганической и  
аналитической химии Федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Восточно-Сибирский государственный  
университет технологий и управления»  
Министерства науки и высшего образования РФ,  
доктор биологических наук (03.02.01 – Ботаника),  
профессор

 Анцупова Татьяна Петровна

«19» 02 2024 г.

670013, г. Улан-Удэ  
ул. Ключевская, д. 40В, строение 1  
телефон: 8(3012)417150  
email: antsupova-bot@mail.ru  
<https://www.esstu.ru/>

