

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего

образования «Московский
государственный университет имени
М.В. Ломоносова», д. ф.-м. н.,

профессор

Федягин А.А.


«~~Сентябрь~~ 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» о научно-практической ценности диссертации Кащенко Нины Игоревны на тему: «Фенольные соединения растений Байкальского региона: состав, структура, биологические свойства», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук в диссертационный совет 99.0.045.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы

Обеспечение на территории Российской Федерации производства качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств, обладающих конкурентоспособностью на внутреннем и внешнем рынках, для удовлетворения потребности системы здравоохранения РФ и экспорта фармацевтической продукции является целью действующей стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации до 2030 года.

Ввиду неуклонного роста социально-значимых заболеваний, включая сахарный диабет и болезнь Альцгеймера, поиск новых потенциальных препаратов для лечения и профилактики указанных заболеваний является актуальным направлением биомедицинской науки. Ввиду того, что биологически активные вещества растений являются важным источником лекарственных средств, выявление растительных объектов для создания новых лекарственных препаратов является одним из направлений развития фармацевтической отрасли. Согласно данным литературы, биологические активные вещества растений, в частности фенольные соединения, являются перспективным источником препаратов для лечения сахарного диабета и болезни Альцгеймера. Особый интерес у исследователей вызывают фенольные соединения, которые концентрируются в семействах *Rosaceae*, *Asteraceae* и *Lamiaceae*, широко распространенных в Байкальском регионе.

В связи с этим, диссертационная работа Кащенко Нины Игоревны, посвященная фитохимическому исследованию растений семейств *Rosaceae*, *Asteraceae* и *Lamiaceae*, произрастающих и выращенных в условиях культуры в Байкальском регионе, как источников для поиска перспективного лекарственного растительного сырья, является актуальной.

Научная новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссидентом осуществлены скрининговые исследования на предмет антиацетилхолинэстеразной и анти- α -глюкозидазной активностей экстрактов лекарственных растений семейств *Rosaceae* (85 видов), *Asteraceae* (96 видов) и *Lamiaceae* (33 вида), произрастающих и выращенных в условиях культуры в Байкальском регионе. Автором определены перспективные виды растений для дальнейшего химического изучения, в результате чего им было осуществлено исследование состава фенольных соединений 6 растений из семейства *Rosaceae*, 3 видов из семейства *Asteraceae* и 4 видов из семейства *Lamiaceae*.

С использованием комплекса хроматографических методов было выделено более 400 компонентов, в том числе 19 новых природных соединений, строение которых установлено с помощью УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии и МС-спектрометрии. К новым соединениям были отнесены 19 фенольных соединений, в том числе календоциды I–IV, 1,5-ди-*O*-изоферулоилхинная кислота, неоизобайссеозид из *Calendula officinalis* (*Asteraceae*), апигенин-7-*O*-(4"-малонил)- β -D-глюкопиранозид, апигенин-7-*O*-(4"-малонил-6"-ацетил)- β -D-глюкопиранозид из *Matricaria chamomilla* (*Asteraceae*), раунозиды A, B, C, D, E, F, G из *Leuzea uniflora* (*Asteraceae*), спиреасалицин из *Spiraea salicifolia* (*Rosaceae*), лютеолин-7-*O*-(3",6"-ди-*O*-ацетил)- β -D-глюкопиранозид, непетамултин D, непетамултин C из *Nepeta multifida* (*Lamiaceae*).

В результате изучения микробной трансформации хебулаговой и хебулиновой кислот соискателем было доказано образование уролитинов – производных дibenzo[b,d]пиран-6-она.

Диссидентом разработаны и валидированы новые методики анализа фенольных соединений с применением высокоэффективных методов, изучено орган-специфическое распределение исследуемых соединений в растительных объектах.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные Кащенко Н.И. результаты скрининговых, фитохимических и биологических исследований растительных объектов Байкальского региона, а также видов, выращенных в условиях культуры, дают перспективу внедрения в официальную медицину изученных видов растений, что позволит значительно расширить список фармакопейного ЛРС. Показана

перспективность разработки потенциальных растительных средств для борьбы с сахарным диабетом и болезнью Альцгеймера.

В результате выполненных исследований разработаны новые методики качественного и количественного анализа 13 видов растений с применением методов высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым и масс-спектрометрическим детектированием, которые используются в учебном процессе биологического отделения Института естественных наук ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

Разработаны проекты ФСП на «Календулы лекарственной цветки», «Календулы лекарственной травы», «Малины Мацумуры листья», «Котовника многонадрезанного трава». Полученные результаты применяются в качестве информационных ресурсов в работе лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и ООО МИП «Арура». Материалы диссертации и проекты Фармакопейных статей предприятия на «Календулы лекарственной цветки» и «Календулы лекарственной травы» используются в работе ГАУЗ «Республиканский клинический лечебно-реабилитационный центр «Центр восточной медицины» в качестве информационных материалов.

По результатам проведенных исследований разработан и предложен способ получения гипогликемического средства, на которое получен патент РФ (патент № 2712023 от 24.01.2020 г.).

Рекомендации по использованию полученных результатов

Проведенные Кащенко Н.И. исследования по фитохимическому изучению растений, произрастающих и выращенных в условиях культуры в Байкальском регионе, позволяют создавать на их основе современные растительные лекарственные препараты для лечения социально-значимых заболеваний, таких как сахарный диабет и болезнь Альцгеймера. Результаты исследований расширяют ассортимент лекарственного растительного сырья для лечения и профилактики метаболических и когнитивных нарушений. Материалы диссертационной работы могут быть включены в учебный процесс для студентов и аспирантов, обучающихся по специальности фармацевтического профиля.

Связь работ с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с программой и планом научно-исследовательских работ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (Проекты РФФИ № 18-33-00414 на тему: «Гипогликемические свойства уролитинов, кишечных метаболитов эллаготанинов, и их синтетических производных: Влияние на активность пищеварительных ферментов и продукцию конечных продуктов гликирования», № 16-43-030857 на тему: «Фенольные ингибиторы реакции

Майларда и некоторых пищеварительных ферментов (амилаза, альфа-глюказидаза) природного происхождения как модельные соединения для создания антидиабетических лекарственных средств», № 12-03-31547 «Структурно-функциональное исследование низкомолекулярных фенольных соединений растительного происхождения как перспективных антиацилхолинэстеразных агентов», 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-индущированных патологических состояний и коррекция их средствами природного происхождения»).

Структура и оформление диссертации

Диссертационная работа изложена на 346 страницах (с приложениями) печатного текста и состоит из введения, 6 глав экспериментальных исследований, описания объектов и методов исследования, заключения, списка сокращений, библиографии, включающей 378 источников, из которых 353 – на иностранном языке. Работа иллюстрирована 41 рисунком, 45 таблицами и содержит 11 приложений.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе представлены скрининговые исследования в отношении ингибирования ферментов ацетилхолинэстеразы и α-глюказидазы экстрактов растений из семейств *Rosaceae*, *Asteraceae* и *Lamiaceae*, произрастающих и выращенных в условиях культуры в Байкальском регионе. По результатам скрининговых исследований определены перспективные виды растений для дальнейшего углубленного фитохимического изучения.

Во второй главе изложены результаты исследования биологически активных веществ 6 растительных объектов семейства *Rosaceae*, и разработаны методики разделения фенольных соединений в изученных видах; описано новое соединение спиреасалицин, выделенное из цветущих побегов спиреи иволистной.

Третья глава включает данные по изучению микробной трансформации хебулоильных эллаготанинов и усовершенствованию способа получения уролитина D с последующей разработкой методики его количественного анализа методом ВЭЖХ-УФ.

Четвертая глава посвящена изучению фенольных соединений растений семейства *Asteraceae*, в результате чего было выделено 6 новых биологически активных веществ из цветков *Calendula officinalis*, 2 новых биологически активных веществ из цветков *Matricaria chamomilla*, 7 новых биологически активных веществ из листьев *Leuzea uniflora*.

В пятой главе представлены результаты хроматографического разделения биологически активных веществ из 4 растений семейства *Lamiaceae*, произрастающих и выращенных в условиях культуры в Байкальском регионе; описаны 3 новых соединения из листьев и корней *Nepeta multifida*.

В шестой главе пересмотрены некоторые разделы ФС «Календулы лекарственной цветки» и ТУ «Календулы трава»; рекомендована редакция разделов «Подлинность» и «Количественное определение».

Седьмая глава содержит данные об объектах исследования, характеристике методов качественного и количественного анализа, используемого оборудования.

В Заключении представлены исследования по изучению биологической активности новых соединений; предложена схема поиска активных соединений из лекарственного растительного сырья.

Диссертационная работа завершается общими выводами, списками литературы, таблиц и рисунков. В приложения включены патент РФ на изобретение, материалы внедрения и проекты фармакопейных статей предприятия.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки), конкретно пунктам 3, 5, 6, 7 паспорта специальности.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Соискателем выполнен большой объем экспериментальной работы с использованием современных физико-химических методов исследования, адекватных для решения поставленных задач. Достоверность результатов подтверждена осуществлением каждого эксперимента в нескольких повторностях на аттестованном и поверенном оборудовании, последующей статистической обработкой полученных результатов. Теоретические положения работы основываются на анализе данных литературы, большая часть которых представлена зарубежными публикациями за последние 10 лет.

Содержание работы изложено логично, с обоснованием и обсуждением всех полученных результатов. Особо следует подчеркнуть методически правильно выстроенные подходы к проведению экспериментальной части работы, с учетом всех особенностей синтеза и накопления биологически активных веществ в растениях. Диссертационная работа Кащенко Н.И. оформлена в соответствии с современными требованиями. Заключение и общие выводы логично вытекают из полученных данных и в достаточной степени аргументированы.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на региональных, всероссийских и международных научных конференциях. По результатам диссертации опубликовано 45 научных работ, в том числе 35 статей в журналах перечня ВАК Министерства науки и высшего образования РФ и 1 патент РФ на изобретение.

Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует материалам диссертации.

В целом, положительно оценивая диссертационную работу Кащенко Н.И., считаем целесообразным высказать следующие замечания:

1. Имеются ли сведения в народной и традиционной медицине об использовании выбранных для исследования видов лекарственных растений? Если да, то сопоставимы ли имеющиеся данные с предлагаемым направлением их использования?

2. ФСП – устаревшее название документа, согласно современным требованиям (Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 N 151) для регистрационного dossier разрабатывают Нормативный документ по качеству.

3. Необходимо уточнить квалификацию стандартных образцов, используемых в работе. В некоторых формулах не учтена чистота стандартных образцов (с. 110, с.156).

4. Какие виды фармакологических активностей рассмотрены при выборе основных биологически активных веществ в ходе разработки ФСП “Календулы лекарственной цветки”? Учитывалось ли то, что существующая ФС.2.5.0030.15 в ГФ РФ XIV, разработанная для цветков календулы лекарственной, относится к фармакотерапевтической группе «антисептическое и противовоспалительное средство растительного происхождения» согласно Государственному реестру лекарственных средств?

Вышеуказанные замечания не снижают ценность данной работы и не влияют на ее общую положительную оценку.

Заключение

Диссертационная работа Кащенко Н.И. «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 является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармацевтической науки по химико-аналитическому исследованию фенольных соединений растений как потенциальных

источников лекарственного растительного сырья для лечения и профилактики метаболических и когнитивных нарушений.

По актуальности, научно-методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа Кащенко Нины Игоревны 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 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу заслушан и обсужден на межкафедральном заседании кафедры фармакогнозии и промышленной фармации, кафедры фармацевтической химии и организации фармацевтического дела (протокол № 2 от «15» января 2024 года).

Заведующий кафедрой фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор

✓

Ольга Георгиевна Потанина

Подпись профессора Потаниной О.Г. заверяю

Заместитель декана по постдипломному
образованию факультета
фундаментальной медицины
Московского государственного
университета имени М.В. Ломоносова,
кандидат медицинских наук, доцент

Нуршат Минуллаевич Гайфуллин

«01» февраля 2024 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119991, г. Москва, Ленинские горы, д.1
Телефон: 8 (495) 939-10-00;
e-mail: info@rector.msu.ru
сайт: <http://www.msu.ru/>