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 работы. В последние годы наблюдается повышенный интерес к лекарственным препаратам растительного происхождения. Согласно Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации целесообразно обеспечение на территории РФ производства безопасных и эффективных лекарственных средств, в том числе растительных. Таким образом, поиск перспективных растений для создания новых растительных препаратов является одним из направлений развития фармацевтической отрасли.

Терапия растительными лекарственными средствами широко применяется при лечении социально-значимых заболеваний, которые представляют значительную угрозу здоровью населения. Научные исследования подтвердили антиглюкозидазную и антиацетилхолинэстеразную активность лекарственных средств на растительной основе, в частности их биоактивных компонентов фенольного происхождения. Высокое содержание фенольных соединений отмечалось ранее в представителях семейств *Rosaceae*, *Asteraceae* и *Lamiaceae*, широко распространенных в Байкальском регионе, который отличается уникальным флористическим разнообразием.

Таким образом, диссертационная работа Кащенко Нины Игоревны посвящена актуальной теме изучения фенольных соединений растений из семейств Розоцветные, Сложноцветные и Губоцветные, произрастающих и выращенных в условиях культуры в Байкальском регионе.

Научная новизна исследований и полученных результатов. Для выявления антиацетилхолинэстеразной и антиглюкозидазной активности экстрактов лекарственных растений семейств *Rosaceae*, *Asteraceae* и *Lamiaceae*, собранных и выращенных в условиях культуры в Байкальском регионе, автором были проведены скрининговые исследования. В дальнейшем были обозначены 13 перспективных видов растений из указанных семейств для углубленного химического изучения состава фенольных соединений.

Диссертантом было выделено более 400 компонентов с использованием комплекса хроматографических методов. Также автором были выделены 19 новых фенольных соединений, строение которых было установлено с

использованием современных физико-химических методов (кверцетин 3-*O*-(4″-α-L-рамнопиранозил)-β-D-глюкопиранозид (календозид I), кверцетин 3-*O*-(3″-α-L-рамнопиранозил)-β-D-глюкопиранозид (календозид II), изорамнетин 3-*O*-(4″-α-L-рамнопиранозил)-β-D-глюкопиранозид (календозид III), изорамнетин 3-*O*-(3″-α-L-рамнопиранозил)-β-D-глюкопиранозид (календозид IV), 1,5-ди-*O*-изоферулоилхинная кислота, эскулетин-7-*O*-неогесперидозид (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*), 6-гидроксилютеолин-7-*O*-(2′-*O*-кофеил)-β-D-глюкопиранозид (раунозид A), 6-гидроксилютеолин-7-*O*-(6″-*O*-цинамоил)-β-D-глюкопиранозид (раунозид B), 6-гидроксилютеолин-4′-*O*-β-D-глюкопиранозид (раунозид C), непетин-7-*O*-(6″-*O*-кофеил)-β-D-глюкопиранозид (раунозид D), непетин-7-*O*-(6″-*O*-цинамоил)-β-D-глюкопиранозид (раунозид E), непетин-3′-*O*-β-D-глюкопиранозид (раунозид F), лютеолин-7-*O*-(2″-*O*-кофеил)-β-D-глюкопиранозид (раунозид G) из *Leuzea uniflora* (*Asteraceae*), кверцетин-3-*O*-[6″-(4‴-гидрокси-2‴-метиленбутироил)]-β-D-глюкопиранозид (спиреасалицин) из *Spiraea salicifolia* (*Rosaceae*), лютеолин-7-*O*-(3″,6″-ди-*O*-ацетил)-β-D-глюкопиранозид, розмариновой кислоты 3′-*O*-метиловый эфир 4′-*O*-β-D-глюкопиранозид (непетамултин D), 3,3′-ди-*O*-метиловый эфир 4′-*O*-β-D-глюкопиранозид (непетамултин C) из *Nepeta multifida* (*Lamiaceae*)).

Соискателем была изучена микробная трансформация кишечной микробиотой хебулоильных эллаготаннинов, а именно хебулаговой и хебулиновой кислот, в результате чего было доказано образование уролитинов.

Была осуществлена разработка и валидация новых методик анализа фенольных соединений с применением высокоэффективных методов. Диссертантом было изучено орган-специфическое распределение изучаемых соединений в растениях.

Практическая значимость работы. По результатам проведенных исследований растений Байкальского региона, а также видов, выращенных в условиях культуры, возможна перспектива внедрения в официнальную медицину изученных видов, что, в конечном итоге, приведет к расширению списка фармакопейного ЛРС, которое может выступать в качестве матрицы для разработки потенциальных лекарственных средств с антиглюкозидазным и антиацетилхолинэстеразным действием.

Диссертантом были разработаны новые методики качественного и количественного анализа 13 растительных объектов с применением методов высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым и масс-спектрометрическим детектированием, которые внедрены в учебный процесс

Института естественных наук ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (биологическое отделение).

На основании полученных результатов соискателем были оформлены проекты ФСП на «Календулы лекарственной цветки», «Календулы лекарственной трава», «Малины Мацумуры листья», «Котовника многонадрезанного трава». Указанные проекты ФСП используются в качестве информационных ресурсов в работе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (лаборатория трансмиссивных инфекций) и ООО МИП «Арура». Проекты ФСП «Календулы лекарственной цветки» и «Календулы лекарственной трава», а также материалы диссертации используются в работе ГАУЗ «Республиканский клинический лечебно-реабилитационный центр «Центр восточной медицины» в качестве информационных материалов.

Соискателем разработан и предложен способ получения гипогликемического средства, на которое был получен патент РФ (патент № 2712023 от 24.01.2020 г.).

Структура диссертации. Диссертационная работа представлена на 346 страницах и содержит введение, 6 глав собственных исследований, описание материалов и методов исследований, заключение, список рисунков, список таблиц, список литературы, который включает в себя 378 источников (в том числе 353 – на иностранном языке). Работа иллюстрирована 41 рисунком, 45 таблицами и содержит 11 приложений.

Актуальность выполнения данной работы приведена во введении, сформулированы ее цель и задачи. Обозначены научная новизна полученных результатов исследований, основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена результатам скрининговых исследований по определению влияния экстрактов растений из семейств Розоцветные, Сложноцветные и Губоцветные, нативных для Байкальского региона, а также выращенных в условиях культуры, на активность ферментов α-глюкозидазы и ацетилхолинэстеразы. На основании полученных данных автором определены виды для дальнейшего изучения их фенолома.

Во второй главе осуществлено углубленное изучение фенолома 6 видов из семейства *Rosaceae*, в частности, методом ВЭЖХ-ДМД-ИЭР-МС впервые установлено наличие 60 соединений в траве *A. eupatoria* subsp. *asiatica*, 27 соединений - в траве *Geum aleppicum*, 41 соединения - в траве *Sibbaldianthe bifurca*, 63 соединений - в листьях *Rubus matsumuranus*, а также для указанных видов были разработаны методики разделения фенольных соединений. Из цветущих побегов *Spiraea salicifolia*, наряду с 36 известными компонентами, выделено и описано новое соединение, спиреасалицин.

В третьей главе представлены материалы о микробной трансформации хебулаговой и хебулиновой кислот и было доказано образование уролитинов.

Усовершенствован способ получения уролитина D путем модификации условий синтеза; разработана методика его количественного анализа методом ВЭЖХ-УФ для осуществления химической стандартизации.

В четвертой главе приведены исследования фенолома семейства Сложноцветные, результатом чего явилось выделение и описание структуры 15 новых соединений из цветков *Calendula officinalis* (6), цветков *Matricaria chamomilla* (2), листьев *Leuzea uniflora* (7). Было осуществлено химическое исследование 23 сортов *C. officinalis*, выращенных в условиях культуры в Байкальском регионе.

В пятой главе освещены вопросы хроматографического разделения растительных объектов из семейства *Lamiaceae*, в результате чего из листьев *Nepeta cataria* было выделено 31 соединение, из листьев и корней *Nepeta multifida* – 15 известных и 3 новых соединения. При анализе экстрактов травы и корней *Dracocephalum austriacum* и *D. botryoides* было впервые идентифицировано 50 соединений.

Шестая глава посвящена редакции некоторых разделов ФС «Календулы лекарственной цветки» и ТУ «Календулы лекарственной трава» в результате чего предложена новая редакция разделов «Подлинность» и «Количественное определение».

В седьмой главе представлена характеристика объектов и методов исследования, используемого оборудования.

Заключение содержит результаты по изучению антиглюкозидазной и антиацетилхолинэстеразной активности новых соединений; представлена схема поиска активных соединений из ЛРС.

Выводы диссертации являются логическим завершением экспериментальных исследований соискателя и полностью отражают содержание научной работы. В приложения диссертационной работы входят патент РФ на изобретение, акты внедрения, проекты фармакопейных статей предприятия.

Степень обоснованности заключений и выводов, сформулированных в диссертации. Основные положения диссертации отражены в 45 научных работах, в том числе 35 статьях в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ; получен патент РФ на изобретение. Опубликованные научные труды автора в полной мере отражают основные результаты диссертации. Положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на конференциях регионального, всероссийского и международного уровней.

Диссертационную работу отличает последовательность, логичность и целостность изложения материала проведенных исследований. Полученные в ходе исследований результаты достоверны, выводы аргументированы.

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

Несмотря на общую положительную оценку полученных результатов исследований, по представленной работе имеются следующие вопросы:

1. На мой взгляд, при первом упоминании исследуемого лекарственного растения целесообразно было бы приведение русского названия.

2. Для экстракции веществ из сырья репешка европейского, гравилата алеппского), сабельника болотного (стр. 42, 53 и 78 соответственно) и других растений используется ультразвуковая ванна. Хотелось бы уточнить, какие преимущества дает используемый метод?

3. В диссертационной работе (глава 3, стр. 97) приведены интересные результаты исследований биодоступности и трансформации эллаготанинов (хебуловая, хебулаговая, хебулиновая кислоты и др.) и простых фенолов (галловая кислота и ее эфиры), однако отсутствует информация о растительном источнике, из которого были выделены эти вещества.

4. Интересно, все ли исследуемые образцы сырья 23 сортов календулы лекарственной, культивируемых в условиях Байкальского региона, соответствовали требования Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания по содержанию суммы флавоноидов?

5. Не совсем понятен выбор гиперозида в качестве стандартного образца (наряду с нарциссином и тифанеозидом), используемого в методике определения подлинности сырья «Календулы лекарственной цветки» методом ВЭТСХ (стр. 211).

6. Автором предложено осуществлять расчет содержания суммы флавоноидов в цветках календулы лекарственной на нарциссин, являющийся одним из доминирующих и диагностически значимых флавоноидов сырья данного растения, однако введение очистки испытуемого раствора на полиамиде, на мой взгляд, несколько усложняет методику.

7. Мне представляется, что список литературы, включающий 353 источника на иностранном языке, мог бы быть более широко представлен отечественными литературными источниками.

8. В диссертационной работе встречаются отдельные опечатки (стр. 9, 47, 80, 97 и др.).

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают общую положительную оценку диссертационной работы.

Рекомендации по использованию полученных результатов. Основные результаты фитохимического исследования растений представляют интерес для фармацевтической науки в плане создания на их основе современных растительных лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета и болезни Альцгеймера. Полученные данные по фенолому растений

дополняют информационный массив сведений по исследуемым объектам. Материалы работы могут быть использованы в учебном процессе для студентов профильных учебных заведений.

Заключение. В целом, диссертационная работа Кащенко Нины Игоревны является самостоятельно выполненным, законченным научным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи в области поиска перспективных источников фенольных соединений для создания лекарственных растительных препаратов для лечения социально-значимых заболеваний, таких как сахарный диабет и болезнь Альцгеймера.

Считаю, что по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне, достоверности, теоретической и практической значимости диссертационная работа Кащенко Нины Игоревны «Фенольные соединения растений Байкальского региона: состав, структура, биологические свойства» 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.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой фармакогнозии
с ботаникой и основами фитотерапии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Самарский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия и
фармакогнозия), профессор Куркин Владимир Александрович

«29» января 2024 г.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
Телефон: +7 (846)-374-10-04, доб. 4578
Email: v.a.kurkin@samsmu.ru
https://samsmu.ru/

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)
ВЕРНО:
Подлинник документа находится
в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Начальник отдела кадров
«29» января 2024 г.