ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Пхйьо Мьинт У**

«Антиоксидантные свойства растительных и микробных препаратов и их практическое применение», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология

Актуальность диссертационной работы. В последние годы не ослабевает научный интерес к антиоксидантным свойствам растительных полифенолов, что связано с разнообразием природных источников полифенолов и состава растительных экстрактов. Однако, несмотря на известные антиоксидантные свойства кумаринов и флавоноидов, их радиопротекторный потенциал, особенно в комплексе с наночастицами и в составе сложных экстрактов с использованием клеточной модели, изучен недостаточно.

Воздействие реакционно-активных веществ и ионизирующего излучения сопровождается образованием свободных радикалов, развитием окислительного стресса и изменениями биологических объектов на биохимическом и молекулярно-биологическом уровнях. Поэтому актуальны комплексная оценка антиоксидантного и радиопротекторного потенциала растительных экстрактов, индивидуальных соединений и их композиций с наночастицами, а также совершенствование биотехнологических подходов к исследованию их эффективности с применением модельных микроорганизмов.

В связи с вышесказанным считаю, что диссертационная работа соискателя Пхйьо Мьинт У, посвященная изучению реакционной способности индивидуальных фенольных соединений и водно-этанольных экстрактов лекарственных растений в реакциях со свободными радикалами, а также их антирадикальной и антиоксидантной активности с использованием клеток дрожжей-сахаромицетов, является актуальной, соответствует современным направлениям исследований в области биотехнологии, химии природных соединений и радиобиологии.

Научная новизна диссертационной работы заключается в предложении и экспериментальном обосновании научно-методического подхода к тестированию антиоксидантной активности растительных экстрактов и фенольных соединений на биообъектах, в качестве которых использованы дрожжи-сахаромицеты, в том числе при воздействии на них различных видов ионизирующего излучения. С применением данного подхода изучены антиоксидантная и антирадикальная активности экстрактов лекарственных растений, а также отдельных биологически активных веществ при воздействии ионизирующего излучения и других индукторов окислительного стресса. Показано, что свежеприготовленные водно-спиртовые экстракты багульника болотного, донника лекарственного, муррайи метельчатой, каркаде, лабазника вязолистного обладают антиоксидантным и радиопротекторным действием в отношении клеток дрожжей.

Установлено, что предварительная обработка клеток *Saccharomyces cerevisiae* рутином до и после облучения позволяет значительно снизить

оксидативный стресс, индуцированный радиацией, и повысить выживаемость клеточной популяции, что послужило основанием для оформления автором ноу-хау.

Изучены радиопротекторные свойства ионола и нафталина и получены экспериментальные данные, характеризующие влияние исследованных соединений на устойчивость дрожжевых клеток к действию ионизирующего излучения.

Показано, что присутствие наночастиц серебра, полученных методом «зеленого» синтеза, оказывает токсическое действие на дрожжевые клетки как до, так и после воздействия рентгеновского излучения. Совместное действие экстракта багульника с наночастицами селена сопровождается усилением защитного эффекта в отношении дрожжевых клеток, что проявляется в увеличении количества живых клеток после облучения.

Получены экспериментальные данные о защитном действии исследованных соединений в использованных экспериментальных моделях.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется решением научной проблемы, состоящей в развитии научно-методических основ комплексной оценки антиоксидантных и радиопротекторных свойств природных соединений и растительных экстрактов с использованием дрожжей рода *Saccharomyces* в качестве модельной биотехнологической тест-системы. Это позволило получить новые экспериментальные данные о закономерностях проявления антиоксидантного и радиопротекторного действия исследованных соединений и создать научную основу для дальнейшего развития исследований в данной области. Полученные результаты дополняют экспериментальные данные о влиянии физических и химических факторов на дрожжевые клетки в условиях моделируемого окислительного стресса.

Теоретическая значимость заключается в том, что использование дрожжей *S. cerevisiae* и *S. carlsbergensis* в качестве модельной биотехнологической системы позволило оценить влияние исследуемых соединений на биологические объекты в условиях моделируемого оксидативного стресса и провести сравнительную оценку их антиоксидантных и радиопротекторных свойств.

Показано повышение выживаемости дрожжевых клеток при использовании рутина в условиях исследованных доз облучения.

Автором показано, что предварительная адаптация дрожжей *S. cerevisiae* к пероксиду водорода повышает их устойчивость к облучению и сопровождается увеличением содержания сырого протеина и нуклеиновых кислот в биомассе.

Получены данные, свидетельствующие об антиоксидантной и радиопротекторной активности исследованных растительных экстрактов в условиях использованной дрожжевой модели, а также о возможности повышения эффективности радиопротекторного действия растительных композиций путем использования наночастиц селена.

Практическая значимость состоит в расширении возможностей поиска и научного обоснования перспективных природных соединений и композиций, обладающих антиоксидантной и радиопротекторной активностью. Полученные

данные могут быть использованы при дальнейшем развитии технологий рационального использования местных растительных ресурсов для пищевой, медицинской и фармацевтической промышленности Республики Союз Мьянма.

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается использованием комплекса современных физико-химических, микробиологических и биотехнологических методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам работы, значительным объемом выполненных экспериментальных исследований, проведением повторных измерений и статистической обработкой полученных данных, а также сопоставлением полученных результатов с современными литературными данными. Представленные результаты в целом согласуются с выводами диссертации. Следует отметить, что отдельные выводы автора, касающиеся возможных механизмов действия исследованных соединений, основаны на интерпретации полученных экспериментальных данных и их сопоставлении с литературными сведениями. Вместе с тем это не снижает достоверности полученных результатов и не влияет на обоснованность основных выводов диссертации.

Общая характеристика диссертации. Представленная диссертационная работа является междисциплинарным исследованием, охватывающим вопросы биотехнологии, радиобиологии, физической химии свободнорадикальных процессов, микробиологии и химии природных соединений, изложена на 388 страницах, имеет классическую структуру, включающую введение, главы с первой по пятую, посвященные обзору литературы, методологической части, а также изложению и обсуждению собственных результатов, заключения и выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Результаты исследований проиллюстрированы 127 таблицами и 168 рисунками, список литературы включает 227 источников, в том числе работы российских и зарубежных авторов. Структура работы обеспечивает последовательное изложение материала и соответствует поставленным цели и задачам.

Во введении обоснована актуальность исследований в выбранном направлении, сформулированы цель и задачи работы, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, а также сведения об апробации результатов. Следует отметить, что цель исследования в целом согласуется с поставленными задачами, а представленные положения, выносимые на защиту, нашли отражение в основных разделах диссертации и полученных автором результатах.

Первая глава содержит обзор литературы. Рассмотрены свободно-радикальные реакции окисления биологически активных веществ и их биологическое действие, методы исследования реакционной способности полифенольных веществ, окислительный стресс и влияние препаратов растительного и микробного происхождения на стресс-ответ микроорганизмов, антиоксидантные свойства рутина, сведения о строении, биохимических и молекулярно-биологических особенностях дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и

Saccharomyces carlsbergensis как модельных микроорганизмов, влиянии стресс-факторов и ионизирующего излучения на дрожжевые клетки, а также вопросы получения и свойств наночастиц серебра и селена. Текст главы логично структурирован, включает анализ отечественных и зарубежных литературных источников и в целом позволяет обосновать выбор направления исследования, постановку цели и задач диссертационной работы.

Глава 2 посвящена методологии исследования и содержит сведения об объектах исследования, использованных аналитических приборах и методиках. Описаны получение растительных экстрактов, методы культивирования дрожжей и оценки их жизнеспособности, получение устойчивых к пероксиду водорода культур дрожжей, приготовление наночастиц серебра и селена, а также методы исследования антирадикальной активности и радиопротекторных свойств изучаемых систем. Использованный комплекс физико-химических, микробиологических и биотехнологических методов исследования в целом соответствует поставленным задачам и обеспечивает возможность сопоставления полученных экспериментальных данных.

В **главах 3-5** представлены результаты собственных экспериментов автора и проведено их обсуждение.

В главе 3 изложены результаты исследования реакционно-активных химических веществ, наночастиц серебра и селена, экстрактов лекарственных растений, а также оценки их реакционной способности и радиопротекторной активности. Состав продуктов радиационно-химического превращения фенольных соединений исследован с применением спектрофотометрических и масс-спектрометрических методов анализа. Представленные результаты отражают химическую и физико-химическую составляющие диссертационной работы.

На первом этапе работы были проведены эксперименты по получению и аналитическому исследованию растительных экстрактов донника, багульника и муррайи, а также по оценке воздействия на них ионизирующего излучения. Полученные результаты позволили оценить влияние условий эксперимента на состав и реакционную способность исследованных экстрактов.

В главе 4 приведены результаты экспериментов по использованию дрожжевых клеток *S. cerevisiae* Т-985 и *S. carlsbergensis* в качестве модельных биологических объектов для оценки эффективности антиоксидантных свойств изучаемых химических добавок и экстрактов растений. В результате последовательных циклов обработки пероксидом водорода, пересевов на чистую среду и культивирования были получены культуры дрожжей, устойчивые к высоким концентрациям пероксида водорода, и изучена их выживаемость в различных условиях. Кроме того, проведена сравнительная оценка содержания сырого протеина и нуклеиновых кислот в биомассе адаптированных и неадаптированных культур дрожжей.

В ходе экспериментов было проведено изучение влияния ионизирующего облучения в дозах 400 Гр, 800 Гр, 2000 Гр на адаптированные и неадаптированные

линии дрожжей и показано, что адаптированные варианты дрожжей характеризуются более высокой выживаемостью при воздействии ионизирующего излучения, в том числе при дозе 2000 Гр, по сравнению с неадаптированным контролем. Изучено влияние дневного света и различных добавок на выживаемость дрожжей; установлено, что ионизирующее облучение в дозах 400 Гр, 800 Гр и 2000 Гр подавляет рост клеток. Результаты данной главы обосновывают возможность использования дрожжей рода *Saccharomyces* в качестве модельной биотехнологической системы для сравнительной оценки воздействия химических и физических стрессовых факторов.

В главе 5 представлены результаты исследования радиопротекторной активности наночастиц серебра и селена, синтезированных с использованием растительных экстрактов. Показано влияние различных концентраций наночастиц на жизнеспособность дрожжевых клеток после воздействия ионизирующего излучения. Отдельное внимание в главе уделено композиции экстракта багульника болотного с наночастицами селена. Полученные данные свидетельствуют о повышении выживаемости дрожжевых клеток после облучения в присутствии данной композиции по сравнению с соответствующими образцами без наночастиц селена, что обосновывает перспективность ее дальнейшего исследования.

Автором показано, что эффективность защитного действия изученных экстрактов и их сочетаний в использованной модели изменяется в следующем ряду при дозах 400 Гр и 800 Гр соответственно:

- рутин (70% этанол) > лабазник > экстракт багульника болотного с наночастицами селена (э.б.б./нч Se) > ионол (70% этанол) > рутин (40% этанол) > H_2O_2+ $C_{10}H_8$ > $C_{10}H_8$ > донник > этанол >H_2O_2 > багульник;

- рутин (70% этанол) > лабазник > ионол (70% этанол) > рутин (40% этанол) > H_2O_2+ $C_{10}H_8$ > $C_{10}H_8$ > э.б.б./нч Se > донник > багульник >H_2O_2 > этанол.

Представленные ряды отражают результаты сравнительной оценки исследованных веществ и композиций по доле мертвых дрожжевых клеток при конкретных дозах облучения и не рассматриваются как универсальная характеристика их антиоксидантной активности вне условий использованной экспериментальной модели.

В **Заключении** автором обобщены результаты проведенного исследования. Выводы согласуются с представленными экспериментальными данными и отражают решение поставленных задач и достижение цели исследования.

Материал диссертации изложен в логической последовательности, структура работы соответствует поставленным цели и задачам исследования, а изложение результатов позволяет проследить взаимосвязь между отдельными этапами выполненной работы.

Публикации. Основные результаты диссертации отражены в публикациях и согласуются с положениями, выносимыми на защиту. По результатам выполненных исследований опубликовано 25 научных работ, включая 11 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных и (или)

входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, а также 14 публикаций в сборниках материалов российских и международных научных конференций.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные положения, результаты и выводы.

Представленные экспериментальные данные, их апробация и опубликование позволяют считать исследование завершенным, а основные научные положения – достаточно обоснованными. Биотехнологическая направленность работы определяется использованием культур дрожжей рода *Saccharomyces* как модельных систем, получением адаптированных культур и исследованием биологического действия природных соединений и наночастиц в клеточной модели.

При анализе диссертационной работы возникли отдельные **вопросы и замечания**, преимущественно носящие уточняющий и дискуссионный характер:

1. Как учитывали мутагенное действие радиации и известные механизмы мутагенеза и репарации при планировании экспериментов с сахаромицетами?
2. На с. 68-69 приведена достаточно подробная характеристика дрожжей *S. carlsbergensis*, однако в конце данного подраздела отсутствуют ссылки на литературные источники, подтверждающие изложенные сведения. Чем обусловлен такой подход к оформлению литературного обзора?
3. Культивирование дрожжей *S. cerevisiae* в присутствии различных активаторов окислительного стресса проводили при уровне освещенности 750 лк на поверхности среды (п. 2.5). Чем обусловлен выбор именно такого уровня освещенности? Какой тип освещения был использован?
4. Чем был обусловлен выбор именно LB-агара для количественного определения жизнеспособности дрожжевых клеток методом Коха и проводилось ли предварительное сравнение данной среды с традиционно используемыми для культивирования дрожжей питательными средами?
5. Каким методом определяли процент отмерших клеток дрожжей и каким образом контролировали воспроизводимость полученных результатов (с. 136)?
6. Из названий таблиц 4.1.8 и 4.1.9 и их описания в тексте не вполне ясно, в чем заключается различие представленных данных. Аналогичное замечание относится к таблицам 4.1.10 и 4.1.11. Просьба пояснить различия между указанными таблицами.

Диссертация содержит отдельные стилистические, грамматические и редакционные неточности, а также единичные погрешности оформления текста, что, однако, не затрагивает основных научных положений, выводов и результатов диссертации и не снижает научной ценности выполненного исследования.

Отмеченные вопросы и замечания носят преимущественно уточняющий и дискуссионный характер, не затрагивают принципиальных положений, основных научных результатов и выводов диссертации, не снижают научной ценности выполненного исследования и не влияют на общий вывод о соответствии диссертационной работы требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Заключение.

Диссертационная работа Пхйьо Мьинт У «Антиоксидантные свойства растительных и микробных препаратов и их практическое применение», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология является завершенной научно-квалификационной работой и по тематике, методологии, выносимым на защиту положениям соответствует паспорту специальности научных работников 1.5.6. Биотехнология в части:

п. 3 Изучение и разработка технологических режимов выращивания микроорганизмов-продуцентов, культур тканей и клеток растений и животных для получения биомассы, ее компонентов, продуктов метаболизма, направленного биосинтеза биологически активных соединений и других продуктов, изучение их состава и методов анализа, технико-экономических критериев оценки, создание эффективных композиций биопрепаратов и разработка способов их применения.

п. 4 Изучение и разработка процессов и аппаратов микробиологического синтеза, включая физико-химическую кинетику, гидродинамику, массо- и теплообмены в аппаратах для ферментации, сгущение биомассы, разделения клеточных суспензий, сушки, грануляции, экстракции, выделения, фракционирования, очистки, контроля и хранения конечных целевых продуктов. Разработка теории моделирования, оптимизации и масштабирования процессов и аппаратов микробиологического синтеза.

п. 11 Химические, физико-химические, биохимические, энзиматические методы анализа и модификации субстратов, полупродуктов и целевых продуктов биосинтеза, биотрансформации и биодеструкции, ориентированных на практическое применение.

п. 13 Биотехнология наночастиц, их роль в направленной доставке лекарственных средств и диагностике заболеваний.

п. 25 Химическое, физико-химическое и физическое воздействие на биообъекты для интенсификации биотехнологических процессов.

Полученные диссертантом результаты имеют существенное значение для развития научно-методических основ использования дрожжей рода *Saccharomyces* в качестве модельной биотехнологической тест-системы при оценке антиоксидантной и радиопротекторной активности природных соединений, что расширяет возможности поиска и экспериментального обоснования перспективных радиопротекторных средств.

Диссертационная работа Пхйьо Мьинт У на тему «Антиоксидантные свойства растительных и микробных препаратов и их практическое применение» по актуальности, новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева

от 14.09.2023 г. № 103 ОД, а ее автор, Пхйьо Мьинт У, заслуживает присуждения ему искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология.

Официальный оппонент:
Лупанова Ирина Александровна,
доктор биологических наук (1.5.6 – Биотехнология),
руководитель Центра доклинических исследований
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский
институт лекарственных и ароматических растений»
Почтовый адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7
Тел.: +7(926)270-78-45,
E-mail: iriss86@mail.ru

_____ Лупанова Ирина Александровна

«25» июня 2026 г.

Подпись Лупановой И.А. заверяю:
Ученый секретарь Е.В. Бориссенко

25. июня 2026г