

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора фармацевтических наук, профессора, директора по науке Акционерного общества «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам «Микроген» Саканян Елены Ивановны на диссертационную работу Дьяковой Нины Алексеевны на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование эколого-фармакогностической оценки качества лекарственного растительного сырья (на примере Воронежской области)», представленную в Диссертационный Совет ДСУ 208.002.02 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

### **Актуальность избранной темы**

Изучение отечественной сырьевой базы, используемой в качестве источника фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов растительного происхождения - актуальная задача не только российской, но и мировой фармацевтической науки и практики. Несмотря на активное развитие и существенные достижения человечества в области лекарственных средств синтетического и биологического происхождения, интерес к растительным объектам по-прежнему не снижается. Однако, особое внимание при этом уделяется не только комплексу биологически активных веществ растений и проявляемому ими фармакологическому действию, но и условиям произрастания растений, их заготовке и последующей переработке.

В связи с этим, при проведении фармакогностических исследований большое внимание уделяется эколого-токсикологическим аспектам качества лекарственного растительного сырья. В силу роста городских агломераций, увеличения количества автотранспорта, расширения производственных площадей и сельскохозяйственных угодий, вероятность заготовки лекарственного растительного сырья вблизи источников выброса экотоксикантов существенно возрастает. Эта проблема остается достаточно серьезной не только для дикорастущих, но и для культивируемых растительных объектов.

Целью диссертационного исследования, выполненного Дьяковой Н.А. явилось проведение на примере Воронежской области комплексной эколого-фармакогностической оценки качества ЛРС с учетом особенностей и закономерностей накопления в нем экотоксикантов и БАВ для выбора допустимых территорий заготовок.

В задачи исследования входило следующее:

1. Критически обобщить литературные данные по эколого-фармакогностическим исследованиям ЛРС на предмет накопления основных экотоксикантов и БАВ.

2. Проанализировать накопление ТМиМ в ЛРС естественных и антропогенных экотопов Воронежской области из верхних слоев почв (ВСП). Выявить способности различных видов ЛРС к аккумуляции ТМиМ.

3. Изучить особенности загрязнения ЛРС искусственными и естественными радионуклидами (РН), закономерности их накопления и перехода в различные части и органы лекарственных растений, предложить подходы к нормированию природных РН в ЛРС и ЛРП.

4. Выявить региональные особенности накопления пестицидов в ЛРС.

5. Провести фармакогностический анализ образцов ЛРС. Предложить методические подходы к разработке экспрессных методик выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов (ВРПС).

6. Выявить корреляционные связи между накоплением основных экотоксикантов и БАВ растениями при произрастании в различных с экологической точки зрения условиях.

7. Исследовать полный элементный профиль ЛРС региона и особенности трансредового перехода элементов по цепочке «ВСП – ЛРС – водные извлечения».

8. Определить объекты хозяйственной деятельности, влияющие на загрязнение ЛРС экотоксикантами в регионе. Выявить допустимые для заготовки ЛРС расстояния от транспортных магистралей на территории Воронежской области.

9. Предложить методологический подход к проведению региональной эколого-фармакогностической оценки качества ЛРС.

Исследования проводились Н.А. Дьяковой на примере Воронежской области - одного из крупнейших субъектов Центрального федерального округа и Центрально-Чернозёмного экономического района, характеризующегося высокими численностью и долей городского населения, ежегодно возрастающими индексом промышленного производства и валового регионального продукта, важный сельскохозяйственный регион РФ. В XX веке в области располагался один из восьми союзных совхозов, специализирующихся на выращивании ЛРС для фармацевтической промышленности, где возделывались валериана лекарственная, мак снотворный, календула лекарственная, желтушник серый, ромашка лекарственная, белена черная, наперстянка пурпурная, бессмертник песчаный и др.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Дьяковой Н.А. выполнена на современном научно-методическом уровне с использованием современных физико-химических методов анализа, поверенного оборудования, с применением математических методов обработки результатов. При подготовке работы соискателем был проработан большой объем современных отечественных и зарубежных литературных источников и выполнено значительное количество экспериментальных исследований. Полученные в ходе выполнения диссертации данные статистически

обработаны, методики валидированы. Все вышесказанное указывает на должную обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность научных положений базируются на достаточном объеме теоретических и экспериментальных данных. На основании глубокого анализа литературы, автором выявлены перспективные для изучения 10 видов лекарственного растительного сырья, широко встречающиеся на территории Воронежской области. С использованием современных физико-химических методов (атомно-абсорбционная спектрометрия, газо-жидкостная хроматография, спектрометрическая, хромато-масс-спектрометрия, спектрофотометрия, гравиметрия и др.) на сертифицированном оборудовании с применением математических (корреляционного, дисперсионного, регрессионного) методов анализа данных впервые проведено комплексное исследование экологического состояния лекарственного растительного Воронежской области на предмет загрязнения тяжелыми металлами и мышьяком, хлорорганическими пестицидами, природными и естественными радионуклидами. Установлена взаимосвязь между содержанием данных экотоксикантов в верхних слоях почв и растениях, изучено влияние определяемых экотоксикантов на накопление разных групп биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье, выявлены особенности и закономерности накопления тяжелых металлов и мышьяка, пестицидов, радионуклидов и основных групп биологически активных веществ в растениях естественных экотопов, а также различных с точки зрения антропогенного воздействия агро- и урбоценозов Воронежской области, рассмотрена взаимосвязь этих процессов. Впервые вскрыты особенности запыленности лекарственного растительного сырья в регионе. Рекомендованы допустимые для безопасной заготовки лекарственного растительного сырья расстояния от автомобильных дорог разной степени загруженности в различных природных зонах и железнодорожных магистралей. Новизна исследований подтверждается патентами №2530501, №2604934, №2635996, №2712554, №2765503; свидетельствами о государственной регистрации баз данных №2022620084, № 2022620085, №2022620086 и программы для ЭВМ №2022617857.

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

Практическая значимость работы вытекает из экспериментальных данных, полученных на основании проведенных исследований. Исследовано экологическое состояние ВСП и ЛРС (на примере 10 видов растений) в Воронежской области, что позволило выявить территории наиболее сильного антропогенного загрязнения и экологически благополучные, подходящие для заготовки растительного сырья, отвечающего всем требованиям нормативных документов по содержанию экотоксикантов и действующих веществ, что легло в основу создания методических рекомендаций по заготовке ЛРС в регионе. Для листьев подорожника большого, корней одуванчика лекарственного, корней лопуха

обыкновенного, разработаны и валидированы экспрессные методики выделения и количественного определения суммы водорастворимых полисахаридов (ВРПС), отличающаяся от ранее существующих экспрессностью, экономичностью, высокой воспроизводимостью и простотой. Результаты научно-исследовательской работы легли в основу направленных в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ проектов дополнений к ОФС.1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье», ОФС.1.5.3.0001.15 «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратов», ФС.2.5.0025.15 «Лопуха корни», ФС.2.5.0032.15 «Подорожника большого листья», ФС.2.5.0086.18 «Одуванчика лекарственного корни».

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и практическую работу. Результаты научно-исследовательской работы внедрены в производственные процессы БУ ВО «Воронежский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», КП ВО «Воронежфармация», а также фармацевтической компании ООО «Квадрат-С», которой проведены технологические и аналитические испытания методических рекомендаций по ультразвуковой экстракции и количественному определению суммы ВРПС из ЛРС. Результаты эколого-гигиенических исследований внедрены в деятельность Управления Роспотребнадзора по Воронежской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области». Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ; кафедры фармацевтического товароведения, гигиены и экологии и кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, а также кафедры управления и экономики фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет».

Результаты, полученные диссертантом, могут стать основой для дальнейших региональных ресурсоведческих исследований качества лекарственного растительного сырья других регионов Российской Федерации.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа Дьяковой Н.А. полностью соответствует паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (направления исследований - пункты 2, 3, 5, 6, 7).

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

Результаты диссертационных исследований опубликованы в 62 работах, в том числе в 30 статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 20 статьях в изданиях, индексируемых в международных базах данных, 5 патентах на изобретения, 3 свидетельствах о государственной регистрации базы

данных, 1 свидетельстве о государственной регистрации программы для ЭВМ, 2 монографиях, 1 методических рекомендациях.

### **Характеристика структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена на 452 страницах компьютерного текста, содержит 116 таблиц и 381 рисунок. Текст диссертации изложен на 296 страницах, приложения занимают 156 страниц. Работа состоит из введения, 8 глав, выводов, библиографии из 483 наименований, из которых 120 на иностранных языках, и приложений.

Введение построено традиционным образом, раскрыта актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы, степень апробации материалов исследования.

Первая глава диссертации посвящена обзору доступных литературных источников (как отечественных, так и зарубежных авторов). Проведен обзор эколого-фармакогностических исследований выбранных растительных объектов (горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), подорожника большого (*Plantago major* L.), крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.), пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg), лопуха обыкновенного (*Arctium lappa* L.)). На основе литературных источников описаны особенности загрязнения растений приоритетными загрязнителями окружающей среды – тяжелыми металлами и мышьяком, пестицидами, радионуклидами, а также накопления в растительных объектах основных групп биологически активных веществ (БАВ).

Во второй главе приведена характеристика объектов исследования, их мест заготовки, использованных материалов и методов исследования. Обращает на себя внимание тот факт, что выбранные объекты исследования содержат преимущественно такие группы БАВ, как полисахариды и фенольные соединения (флвоноиды).

Третья глава посвящена сравнительному изучению элементного комплекса верхних слоев почв и произрастающего на ней лекарственного растительного сырья Воронежской области. В ней изложены результаты исследования содержания в лекарственном растительном сырье золы общей и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, что позволило судить об общей загрязненности растительных ресурсов региона. Описаны экспериментальные данные, касающиеся изучения полного макро- и микроэлементного комплекса верхних слоев почв и лекарственного растительного сырья, содержания в данных объектах исследования тяжелых металлов и мышьяка. Приведено изучение особенностей и закономерностей накопления наиболее токсичных элементов в лекарственном растительном сырье из почв.

Четвертая глава содержит результаты изучения содержания в верхних слоях почв и лекарственном растительном сырье агроценозов Воронежской области хлорорганических пестицидов.

В пятой главе изложены результаты изучения содержания в почвах и лекарственном растительном сырье Воронежской области естественных и искусственных радионуклидов, выявлены и описаны закономерности их накопления в растительных объектах. Предложены подходы к нормированию природных радионуклидов в лекарственном растительном сырье.

В шестой главе описаны экспериментальные данные, касающиеся изучения особенностей накопления в исследуемых видах основных групп биологически активных веществ, определяемых как по стандартным фармакопейным методикам, так и по разработанным и валидированным лично автором экспрессным методикам их количественного определения.

В седьмой главе описаны результаты, касающиеся изучения особенностей перехода элементного комплекса в цепи «почва – лекарственное растительное сырье– водные извлечения».

В восьмой главе приведены разработанные автором методологические подходы к проведению региональной эколого-фармакогностической оценке качества лекарственного растительного сырья.

Общие выводы отражают обобщенные результаты решения задач, поставленных автором при написании диссертации.

Приложения содержат большое количество иллюстраций, табличных данных, материалов, подтверждающих внедрение результатов диссертационного исследования.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения диссертации. Актуальность темы исследования, степень ее разработанности, цели и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад соискателя, соответствие диссертационного исследования паспорту научной специальности ВАК, связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук, публикации, описание объема и структуры диссертации, общие выводы по работе, имеющиеся в диссертации и ее автореферате, совпадают.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Дьяковой Н.А. производит хорошее впечатление и заслуживает положительной оценки. Несмотря на высокую научную и практическую ценность представленной автором диссертации имеется несколько замечаний и вопросов.

1. Работа содержит значительное количество сокращений, в которых не всегда легко и удобно ориентироваться. Это относится, в том числе, к названиям

ряда таблиц, которые следовало бы формулировать более конкретно, желательно без сокращений.

2. В ряде случаев распределение материала по главам экспериментальных исследований выполнено не совсем корректно. В частности, материал главы 5, посвященной изучению содержания хлорорганических пестицидов в верхних слоях почв и лекарственного растительного сырья, целесообразным было бы объединить с другой главой, например, посвященной аналогичным исследованиям по радионуклидам (глава 4).

3. Глава 8 посвященная формированию методологических подходов к проведению региональной эколого-фармакогностической оценки качества лекарственного растительного сырья явилась обобщением проведённых автором теоретических и экспериментальных исследований, и также имеет небольшой объем, в связи с чем, целесообразно ее было либо аналогичным образом объединить с ранее идущей главой 7, либо описать в разделе общих выводов и практических рекомендаций.

4. Из разделов 6.1.2-6.1.4, в которых приводится разработка и валидация методик ультразвуковой экстракции и количественного определения водорастворимых полисахаридов из различных видов сырья, описание процедуры валидации целесообразно было бы перенести в приложения.

5. Какими факторами может быть объяснено снижение эффективности экстрагирования различных элементов в ЛРС, несмотря на увеличение его исходного содержания в ЛРС?

6. Почему выбор объектов исследования ограничен 10 растительными объектами с примерно одинаковым набором БАВ?

7. Какие растительные объекты могли быть использованы в сравнительном аспекте как дикорастущие и культивируемые?

Указанные замечания в целом не умаляют значимости представленной к защите диссертации. В одних случаях они являются предметом дискуссии, в других - пожеланиями для дальнейшего совершенствования исследований.

### **Заключение**

Диссертационная работа Дьяковой Нины Алексеевны на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование эколого-фармакогностической оценки качества лекарственного растительного сырья (на примере Воронежской области)» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы фармацевтической науки, касающейся вопросов рационального использования ресурсов лекарственного растительного сырья с учетом влияния различных факторов на накопление биологически активных веществ в сырье, что имеет важное значение в фармацевтической отрасли для обеспечения населения качественными лекарственными растительными препаратами.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Дьякова Нина Алексеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент, доктор фармацевтических наук  
(3.4.1. Промышленная фармация и технология получения  
лекарств и 3.4.3. Организация фармацевтического дела  
(15.00.01 Технология лекарств и организация фармацевтического дела),  
3.4.2. Фармацевтическая химия и фармакогнозия  
(15.00.02 Фармацевтическая химия и фармакогнозия)), профессор,  
директор по науке Акционерного общества «Научно-производственное  
объединение по иммунобиологическим препаратам «Микроген»,  
Адрес: 115088, г. Москва, 1-я Дубровская ул., д. 15, стр. 2  
Телефон: +7 (495) 790-77-73

Адрес электронной почты: info@microgen.ru

«21» декабрь 2022 г. Саканян

Саканян Елена Ивановна

Подпись Е.И. Саканян заверяю:

Начальник Управления по работе с персоналом

АО «НПО» «МИКРОГЕН»

Ханина Наталья Юрьевна

