



федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования

**«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

ул. К. Маркса, 3, г. Курск, 305041,  
тел./факс: (4712) 58-81-37

<https://kurskmed.com> e-mail: [kurskmed@mail.ru](mailto:kurskmed@mail.ru)

*28.11.2022 № 135/2104*

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и инновационному  
развитию федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Курский государственный

медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, доктор  
медицинских наук, профессор

В.А. Липатов

2022 г



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Дьяковой Нины Алексеевны на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование эколого-фармакогностической оценки качества лекарственного растительного сырья (на примере Воронежской области)» представленной 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 темы выполненной работы

В соответствии со стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации и планом ее реализации признана необходимость совершенствования системы лекарственного обеспечения населения путем создания инновационных лекарственных средств, в том числе растительного происхождения, что невозможно без обеспечения фармацевтической промышленности качественным лекарственным растительным сырьем.

В диссертации решается научная проблема комплексной региональной оценки эколого-фармакогностического качества лекарственного растительного сырья на примере Воронежской области. Значимость проблемы возросла в связи с потенциальным ростом потребности в лекарственном растительном сырье для производства существующих и разработки новых лекарственных растительных препаратов в условиях жестких санкций и импортозамещения.

В связи с этим, диссертационная работа Дьяковой Н.А., посвященная эколого-фармакогностической оценке качества лекарственного растительного, является актуальной.

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом исследований ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» по научной проблеме «Оценка экологического состояния лекарственного растительного сырья Центрального Черноземья в условиях нарастающей антропогенной нагрузки». Фитохимические исследования проводились в соответствии с планом научно-исследовательской, опытно-конструкторской и технологической работы гражданского назначения (номер государственного учета 121091700040-7).

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Впервые разработан методологический подход к проведению региональной эколого-фармакогностической оценки качества ЛРС, на основании которого на примере Воронежской области проведено комплексное исследование экологического состояния лекарственного растительного сырья на примере 10 модельных видов на предмет их загрязнения тяжелыми металлами и мышьяком, хлорорганическими пестицидами, природными и естественными радионуклидами и накопления в них основных групп биологически активных веществ. Установлена взаимосвязь между содержанием экотоксикантов в почве и растениях, изучено влияние экотоксикантов на накопление разных групп биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье, выявлены особенности и закономерности накопления тяжелых металлов и мышьяка, хлорорганических пестицидов, естественных и искусственных радионуклидов и основных групп биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье 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 от автомобильных дорог разной степени загруженности в различных природных зонах и железнодорожных магистралей расстояния для безопасной заготовки лекарственного растительного сырья. Новизна исследований подтверждается патентами на изобретения РФ №2530501 «Способ получения водорастворимых полисахаридов из листьев подорожника большого», №2604934 «Способ получения водорастворимых полисахаридов из корней лопуха большого», №2635996 «Способ получения водорастворимых полисахаридов из корней одуванчика лекарственного», №2712554 «Способ получения инулина из растительного сырья», №2765503 «Способ получения инулина из лекарственного растительного сырья»; свидетельствами о государственной регистрации баз данных №2022620084 «Содержание тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье Воронежской области», № 2022620085 «Загрязнение верхних слоев почв Воронежской области тяжелыми металлами, мышьяком, естественными и искусственными радионуклидами», №2022620086 «Удельная активность естественных и искусственных радионуклидов в лекарственном растительном сырье Воронежской области» и программы для ЭВМ №2022617857 «Программа проверки однородности содержания экотоксикантов в лекарственном растительном сырье по критерию Кохрена».

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

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в том, что на примере модельной территории оптимизированы методы эколого-фармакогностической оценки качества лекарственного растительного сырья в условиях антропогенного воздействия, сформулированы основные принципы региональных комплексных исследований качества лекарственного растительного сырья, которые могут быть использованы в других субъектах Российской Федерации. Выявлены и теоретически обоснованы закономерности накопления приоритетных экотоксикантов и биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье. Показана необходимость нормирования основных природных радионуклидов в лекарственном растительном сырье, предложены подходы к нормативному регулированию данного показателя. Работа вносит вклад в природоохранное направление фармации и экологии, связанное с ценными растительными ресурсами.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что проведено исследование экологического состояния почв и лекарственного растительного сырья на примере Воронежской области, что позволило выявить территории с наиболее сильным антропогенным загрязнением 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 лекарственного растительного сырья в регионе. Разработаны экспрессные методики выделения и количественного определения суммы водорастворимых полисахаридов из лекарственного растительного сырья отличающиеся экспрессностью, экономичностью, высокой воспроизводимостью и простотой.

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-фармакогностических 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 и кафедры управления и экономики фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет».

### **Личный вклад автора**

Вклад Дьяковой Н.А. на всех этапах диссертационного исследования является определяющим. Автору принадлежит ведущая роль в обобщении существующих

литературных сведений; выборе объектов и методов исследования; планировании эксперимента; участии в заготовке образцов для исследования; пробоподготовке для всех серий научных экспериментов; проведении основной части экспериментальных исследований; разработке и валидации новых экспрессных методик анализа; самостоятельной обработке, обобщении и интерпретации всех полученных данных; подготовке всех публикаций по выполненной работе, диссертации и автореферата; участие с результатами исследований в конференциях.

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

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».

Разработанные автором методики могут быть использованы в аналитических лабораториях, а также в работе профильных научно-исследовательских учреждений для контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. Полученные Н.А. Дьяковой результаты могут быть использованы в учебных целях при проведении учебных занятий и научно-исследовательских работ студентов, магистров, ординаторов и аспирантов, обучающихся по специальностям, входящим в укрупненную группу специальностей «Фармация», а также для дополнительной профессиональной подготовки сотрудников фармацевтических компаний.

#### **Публикации по теме исследования**

По теме диссертации опубликовано 62 работы, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России - 30; статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных - 20, патентов на изобретения - 5, свидетельств о государственной регистрации базы данных - 3, свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ - 1, монографий - 2, методических рекомендаций - 1.

#### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация включает введение, 8 глав, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы и 10 приложений. Общий объем работы с приложениями составляет 452 страницы, содержит 382 рисунка и 116 таблиц. Текст диссертации изложен на 296 страницах машинописного текста. Список литературы включает 483 источника, из них 120 на иностранных языках.

Во введении обоснована актуальность темы, представлены информация о степени разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования, присутствует: методология и методы исследования, основные положения, выносимые на

защиту, достоверность научных положений и выводов, апробация результатов исследования, личный вклад автора, внедрение результатов исследования, соответствие диссертации паспорту научной специальности, связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки, данные о количестве публикаций.

Первая глава представляет собой информационно-аналитический обзор по проблеме загрязнения лекарственного растительного сырья наиболее опасными экотоксикантами (тяжелыми металлами и мышьяком, пестицидами, радионуклидами, пылевыми частицами). На основе литературного обзора дана эколого-фармакогностическая характеристика видов лекарственного растительного сырья, используемых в дальнейшем в качестве модельных растительных объектов исследования, а именно травы горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), травы полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), травы тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), травы пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), листьев подорожника большого (*Plantago major* L.), листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), цветков липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.), цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg), корней лопуха большого (*Arctium lappa* L.).

Во второй главе содержится описание объектов исследования и мест их заготовки, оборудования, реактивов, а также методов обработки экспериментальных данных.

В третьей главе, посвященной изучению элементного комплекса объектов исследования, автором исследован полный элементный профиль лекарственного растительного сырья и почв, а также изучены и описаны закономерности накопления наиболее токсичных тяжелых металлов и мышьяка в изучаемых 10 видах лекарственного растительного сырья. Результаты комплексного исследования позволили выявить допустимые для заготовки лекарственного растительного сырья в Воронежской области расстояние от автомагистралей в условиях лесной природной зоны – не менее 230 м, в условиях лесостепной зоны – не менее 300 м, в условиях степной зоны, - не менее 660 м, вблизи нескоростных автомобильных дорог – не менее 160 м, вблизи железнодорожных магистралей – не менее 130 м. Полученные экспериментальные данные позволили рассчитать и предложить кларки изучаемых элементов в растениях синантропной флоры Воронежской области, что наряду с ПДК является важным эколого-геохимическим показателем для лекарственного растительного сырья, отражающим совместное воздействие техногенных и природных процессов, происходящих в определенном временном срезе.

Четвертая глава содержит экспериментальные данные по определению содержания искусственных и естественных радионуклидов в верхних слоях почв и лекарственном растительном сырье Воронежской области. Автором изучены и описаны закономерности накопления искусственных и естественных радионуклидов. Выявлено, что удельная активность природных радионуклидов для большинства образцов лекарственного растительного сырья превышала удельную активность радионуклидов техногенного происхождения. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости нормирования природных радионуклидов. На основе проведенных исследований предложено внести дополнительный числовой показатель в ОФС.1.5.3.0001.15 «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратов»: ЭУА природных РН – не более 165 Бк/кг.

Пятая глава содержит результаты исследований по загрязнению почв и лекарственного растительного сырья агроценозов Воронежской области хлорорганическими пестицидами. Автором показано, что во всех изучаемых образцах почв и лекарственного растительного сырья наличие ГХЦГ и его изомеров, ДДТ и его метаболитов, алдрин и гептахлора не выявлено. На основании проведенных исследований можно сделать вывод о полном экологическом благополучии почв агроценозов региона, а также растений, на них произрастающих, в отношении загрязнения хлорорганическими пестицидами, что выгодно отличает регион от других субъектов РФ, где периодически выявляются высокие концентрации экотоксикантов, как в почве, так и в растительных объектах, что открывает значительные перспективы для культивирования и заготовки дикорастущего лекарственного растительного сырья в Воронежской области.

В шестой главе представлены результаты, касающиеся результатов исследований содержания основных групп биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье и оценки влияния различных экотоксикантов на их накопление. Получены ценные экспериментальные данные по индукции и ингибированию биосинтеза общей суммы экстрактивных веществ, флавоноидов, фенолкарбоновых и оксикоричных кислот, полисахаридов, эфирных масел под влияние различных токсичных элементов. Также в данной главе содержатся экспериментальные данные по разработке и валидации методик ультразвуковой экстракции и количественного определения водорастворимых полисахаридов, отличающихся повышением выхода готового продукта и снижением времени экстракции. Проведенные автором исследования легли в основу 5 патентов на изобретения РФ, а также предложенных дополнений к ФС.2.5.0025.15 «Лопуха корни», ФС.2.5.0032.15 «Подорожника большого листья», ФС.2.5.0086.18 «Одуванчика лекарственного корни».

Седьмая глава посвящена изучению особенностей трансредового перехода макро- и микроэлементов в цепи «почва – лекарственное растительное сырье – водные извлечения». Автором произведена оценка трансредового перехода 59 различных элементов и показано, что при увеличении содержаниях всех определяемых элементов в лекарственном растительном сырье возрастает их содержание в водных извлечениях, однако, эффективность перехода в настои и отвары снижается.

В восьмой главе описаны методологические подходы к проведению региональной эколого-фармакогностической оценки качества лекарственного растительного сырья. Предложенная автором схема методологического подхода к проведению региональной эколого-фармакогностической оценки качества лекарственного растительного сырья может быть применена или взята за основу в исследовании растительных ресурсов других субъектов Российской Федерации.

Общие выводы диссертационной работы полностью отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам исследования.

В приложениях приведены первичные экспериментальные данные, проекты ОФС, акты внедрения, патенты на изобретения, свидетельства о государственной регистрации.

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

Диссертация Дьяковой Нины Алексеевны является законченной научной работой, решение поставленных задач полностью достигнуто, общие выводы основываются на

результатах экспериментальных исследований.

В целом, положительно оценивая диссертационную работу, считаем целесообразным высказать следующие замечания и вопросы:

1. На наш взгляд, в работе большое количество глав 8, их можно было бы объединить, т.к. некоторые главы занимают небольшой объем, например, глава 5 и 8, работа от этого только бы выиграла.

2. В главе «Объекты и методы исследований» нет единообразия при приведении методов исследования, в некоторых случаях автор приводит только ссылку на литературный источник, например, для определения биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье, а в других случаях идет очень подробное описание методики, например, при изучении макро- и микроэлементного профиля лекарственного растительного сырья, определении содержания радионуклидов в объектах исследования.

3. Экспериментальные данные и их обсуждение по изучению макро- и микроэлементного комплекса почв и лекарственного растительного сырья, на наш взгляд, было бы целесообразно перенести в главу 7, где приводятся результаты исследований по изучению особенностей трансредового перехода элементов в цепи «почва – лекарственное растительное сырье – водные извлечения».

4. В работе отсутствует указание на влажность изучаемого лекарственного растительного сырья, использование в расчетах либо воздушно-сухого, либо абсолютно сухого сырья. В подавляющем большинстве таблиц также отсутствуют данные о потерях в массе при высушивании исследуемого сырья, необходимые для расчетов.

5. Вызывает вопрос необходимость и актуальность приводимых в диссертации исследований по содержанию хлорорганических пестицидов в верхних слоях почв и лекарственном растительном сырье, так как применение ДДТ ограничено на территории России с 70-х годов XX века, ГХЦГ – с 80-х годов XX века.

6. С чем сравнивалось содержание ненормируемых в лекарственном растительном сырье тяжелых металлов? Допустим ли в целом уровень их содержания в исследуемых растениях?

7. В диссертационной работе имеются отдельные стилистические неточности и опечатки.

Сделанные замечания носят рекомендательный характер и не снижают общей положительной оценки.

### **Заключение**

Таким образом, 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 разработаны теоретические положения и показана их практическая реализация, направленная на решение важной проблемы фармацевтической науки по обеспечению качества лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов.

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 ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Дьяковой Нины Алексеевны заслушан и утвержден на заседании кафедры фармакогнозии и ботаники фармацевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от «22» ноября 2022 года).

Доктор фармацевтических наук  
(3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия  
(14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия)),  
профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии и ботаники  
фармацевтического факультета  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

«22» ноября 2022 г.

Бубенчикова Валентина Николаевна

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Бубенчиковой В.Н. заверяю:

Учёный секретарь ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России  
Доктор биологических наук, профессор,  
заведующий кафедрой микробиологии,  
вирусологии, иммунологии



Медведева Ольга Анатольевна

Контактные данные:  
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3  
Тел.: +7 (4712)-58-07-39, [BubenchikovaVN@kursksmu.net](mailto:BubenchikovaVN@kursksmu.net)

«22» ноября 2022 года