

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Куркина Владимира Александровича 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

В последние годы как в нашей стране, так и за рубежом наблюдается устойчивая тенденция роста использования лекарственных препаратов и биологически активных добавок природного происхождения, особенно растительного. Так, в настоящее время фармацевтический рынок РФ насчитывает около 2 тысяч только лекарственных растительных препаратов и почти 8 тысяч БАД растительного происхождения. Такой высокий интерес к препаратам на основе лекарственного растительного сырья связан прежде всего с мягкостью и широтой терапевтического действия, возможностью минимизации побочных действий и аллергизации, возможностью длительного приема лекарственных растительных препаратов, что особенно актуально при хронических заболеваниях, а также значительной эффективностью и относительной безвредностью. С началом рыночных реформ в Российской Федерации произошло резкое ухудшение товарной структуры в пользу дикорастущего лекарственного сырья, удельный вес которого увеличился с 51,8% в советское время до 83,2% в наши дни. При этом, большинство эксплуатируемых ресурсов дикорастущих лекарственных растений расположено в зоне активной хозяйственной деятельности человека, на доступных в транспортном отношении территориях. К ним относятся зоны, прилегающие к населенным

пунктам, автомобильным и железным дорогам, сельскохозяйственным полям и фермам, промышленным предприятиям. Экосистемы этих территорий подвержены высокому уровню загрязняющих веществ. Произрастая в неблагоприятных экологических условиях, растения накапливают несвойственные для них химические вещества, либо вещества в несвойственных растениям концентрациях. Загрязненное лекарственное растительное сырье и лекарственные препараты, полученные из такого сырья, являются одним из источников поступления экотоксикантов в организм человека.

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

Диссертационная работа Дьяковой Нины Алексеевны выполнена на хорошем научно-методическом уровне. В работе используются современные физико-химические и математические методы исследования. Положения диссертации обоснованы наличием весьма значительного количества экспериментальных и теоретических данных, достижением поставленной цели, выполнением заявленных задач.

Экспериментальные результаты и теоретические выкладки подтверждены достаточным количеством данных, статистической обработкой полученных результатов.

Апробация полученных результатов проведена на более, чем 50 международных и всероссийских конференциях и форумах в период с 2014 по 2022 гг.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов, представленных автором, подтверждена многократными экспериментами и статистической обработкой экспериментальных данных согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации. Исследования выполнены с использованием современных физико-химических методов (атомно-абсорбционной спектрометрии, газо-жидкостной хроматографии, спектрометриии, хромато-масс-спектрометрии, спектрофотометрии и др.) на сертифицированном оборудовании с применением математических (корреляционного, дисперсионного, регрессионного) методов анализа данных. Исследования выполнены на поверенных приборах,

информационно-аналитическое исследование базируется на большом объеме отечественных и зарубежных научных публикаций.

В ходе выполнения диссертационного исследования Н.А. Дьяковой:

- Впервые 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 токсичных элементов, 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.

Проведенные экспериментальные исследования позволили автору предложить научно обоснованный методологический подход к проведению региональной эколого-фармакогностической оценки качества лекарственного растительного сырья.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты, полученные в работе, представляют как практический, так и научный интерес. На основании полученных данных были подготовлены проекты 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». Результаты экспериментальных и теоретических исследований целесообразно применять в научных лабораториях, специализирующихся на фармакогностических и фитохимических исследованиях, в лабораториях контроля качества на предприятиях.

Результаты работы 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».

Результаты разработки методик по ультразвуковой экстракции и количественному определению суммы водорастворимых полисахаридов из лекарственного растительного сырья внедрены в производственный процесс фармацевтической компании ООО «Квадрат-С», которой проведены технологические и аналитические испытания данных методик, а также БУ ВО «Воронежский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», КП ВО «Воронежфармация» Результаты эколого-фармакогностических исследований лекарственного растительного сырья Воронежской области внедрены в деятельность Управления Роспотребнадзора по Воронежской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, направления исследований – пункты 2, 3, 5, 6, 7.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основные научные результаты 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

Диссертация построена по классическому принципу и включает в себя: введение, обзор литературы (глава 1), описание объектов и методов исследований (глава 2), пять экспериментальных глав (главы 3, 4, 5, 6, 7), одну теоретическую главу (глава 8), общие выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, десять приложений (приложения А, Б, В, Г, Д, Е, Ж, И, К, Л). Общий объем работы с приложениями составляет 452 страницы. Диссертация содержит 382 рисунка и 116 таблиц. Список литературы включает 483 источника, из них 120 на иностранных языках.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, продемонстрирована степень разработанности темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования, представлены: методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, имеется информация о достоверности научных положений и выводов, апробации результатов исследования, личном вкладе автора, внедрении результатов исследования, соответствии диссертации паспорту научной специальности, связи задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки, данные о структуре и объеме работы.

В первой главе представлен обзор литературы о проблеме загрязнения верхних слоев почв и лекарственного растительного сырья наиболее значимыми экотоксикантами, такими как тяжелые металлы и мышьяк, природные и искусственные радионуклиды, пестициды, взвешенные в воздухе частицы (пыль). Показано влияние экотоксикантов на накопление биологически активных веществ в

лекарственном растительном сырье. возможности квантовой химии для исследования веществ природного происхождения. Приведена эколого-фармакогностическая характеристика некоторых видов лекарственного растительного сырья Воронежской области, которые в дальнейшем использовались автором в качестве объектов исследования.

Во второй главе представлены описание объектов исследования, территорий их заготовки, оборудования, методов исследования, программный пакет и формулы, использованные для статистической обработки и интерпретации экспериментальных данных.

Третья глава посвящена изучению элементного комплекса верхних слоев почв и лекарственного растительного сырья. Автором выявлена прямая зависимость накопления тяжелых металлов и мышьяка в изученных образцах лекарственного растительного сырья от содержания элементов в почве территорий их произрастания, на основе корреляционного анализа показана тесная взаимосвязь между данными показателями. Показано, что при увеличении концентрации всех определяемых тяжелых металлов и мышьяка в почве возрастало их содержание в лекарственном растительном сырье, при этом степень перехода имеет тенденцию к снижению по мере увеличения концентрации элемента в почве. Полученные автором закономерности аккумуляции токсичных элементов из почв описаны математическими зависимостями. При анализе элементного комплекса лекарственного растительного сырья региона лимитирующим показателем явилось содержание золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, на основании которого автором смоделированы и установлены допустимые для сбора растительного сырья в Воронежской области расстояния от различных транспортных магистралей, разной степени загруженности, в разных природных зонах.

Четвертая глава посвящена исследованиям по содержанию искусственных и естественных радионуклидов в верхних слоях почв и лекарственном растительном сырье. Автором выявлено, что удельная активность природных радионуклидов для большинства образцов лекарственного растительного сырья превышала удельную активность радионуклидов техногенного происхождения, что указывает на необходимость их нормирования. На основе проведенных исследований автором разработан и предложен подход к суммарной удельной активности природных

радионуклидов с установлением дополнительного числового показателя в ОФС.1.5.3.0001.15 «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»: «Эффективная удельная активность природных радионуклидов – не более 165 Бк/кг». Проведенный автором анализ корреляционной зависимости удельной активности искусственных и естественных радионуклидов в почве и лекарственном растительном сырье показал наличие сильной и весьма заметной взаимосвязи между данными числовыми показателями, что подтвердило преимущественное загрязнение лекарственного растительного сырья радионуклидами через почву. При увеличении удельной активности всех определяемых радионуклидов в почве возрастала их удельная активность в лекарственном растительном сырье. Закономерности миграции радионуклидов из почв в различные органы и части растений описаны автором математическими зависимостями. Автором также выявлена и показана неравномерность распределения радиоизотопов в различных органах растений.

Пятая глава включает данные по содержанию наиболее устойчивых в окружающей среде - хлорорганических - пестицидов в верхних слоях почв и лекарственном растительном сырье. Для оценки загрязнения объектов исследования пестицидами оценивали экологическое состояние почв и лекарственного растительного сырья в агроценозах Воронежской области. Результаты исследований показали полное экологическое благополучие почв и растительного сырья региона в отношении загрязнения хлорорганическими пестицидами.

Шестая глава содержит результаты исследований содержания биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье. Автором с использованием регрессионного, дисперсионного и корреляционного анализов разработаны и валидированы методики ультразвуковой экстракции и количественного определения водорастворимых полисахаридов листьев подорожника большого, корней одуванчика лекарственного и лопуха большого, которые позволяют сократить время извлечения биологически активных веществ и повысить их выход на 8-10%. Автором показано, что при дальнейшей очистке извлекаемых из корней одуванчика лекарственного и лопуха большого водорастворимых полисахаридов возможно применение данных методик с целью разработки технологий промышленного получения инулина из данных растительных объектов. Также

автором изучены особенности накопления основных групп биологически активных веществ (экстрактивных веществ, извлекаемых водой и спиртом, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, гидроксикоричных кислот, полисахаридов и мономерных сахаров, эфирных масел) в зависимости от эколого-гигиенических условий заготовки вблизи различных объектов хозяйственной деятельности. Автором подтверждено общее индуцирующее влияние небольших концентраций токсичных элементов на накопление вторичных метаболитов в лекарственном растительном сырье, а также показано, что при высоком содержании тяжелых металлов и мышьяка способны подавлять накопление всех исследованных групп биологически активных веществ.

Седьмая глава включает полученные автором данные по изучению особенностей трансредового перехода элементов в цепи «почва – лекарственное растительное сырье – водные извлечения». Определен полный элементный состав всех изучаемых видов лекарственного растительного сырья, а также настоев и отваров на их основе и верхних слоев почв на территории их заготовки. Проведенные автором исследования показали, что при увеличении содержания всех определяемых элементов в лекарственном растительном сырье возрастало их содержание в водных извлечениях. Изучение зависимости степени экстракции элементов в настои и отвары от их содержания в лекарственном растительном сырье выявило, что при увеличении концентрации определенных элементов в сырье эффективность их перехода в водные извлечения падала. Закономерности экстракции всего элементного комплекса изучены автором и описаны математическими зависимостями.

Восьмая глава является теоретической. Автором даются общие рекомендации к проведению региональной эколого-фармакогностической оценке качества лекарственного растительного сырья.

В общих выводах отражены обобщенные результаты решения задач, представленных в диссертационной работе.

В приложениях приведены общие экспериментальные данные, используемые автором для расчетов и выводов, акты внедрения результатов исследования, проекты дополнений к двум ОФС и трем ФС, патенты на изобретения, свидетельства о государственной регистрации баз данных и программы для ЭВМ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Структура, содержание автореферата отражают содержание, текст и выводы диссертации. Общие выводы, имеющиеся в диссертационной работе и автореферате, совпадают.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа Дьяковой Нины Алексеевны выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям, написана строгим научным языком, структура работы логична и отвечает задачам исследования. Все главы диссертационной работы заканчиваются обоснованными выводами, отражающими суть каждой из глав. Общие выводы соответствуют результатам исследования. Задачи, сформулированные автором, решены.

В целом, работа производит хорошее впечатление и заслуживает положительной оценки. Однако считаю возможным и целесообразным сделать некоторые замечания и задать возникшие вопросы:

1. Как автор может объяснить, что при изучении влияния тяжелых металлов и мышьяка на накопление флавоноидов, показано отсутствие тесной связи между содержанием в траве горца птичьего токсичных элементов и флавоноидов, для полыни горькой наличие слабой корреляции, умеренное положительное влияние на накопление флавоноидов в траве тысячелистника и пустырника?

2. Как, по мнению автора, повлияет на накопление элементов изучаемыми видами растений, произрастание их на бывших местах выгорания в результате природных пожаров, учитывая, что почвы после пожаров богаты минеральными компонентами?

3. Насколько и как, по мнению автора, изменится минеральный состав изучаемых видов лекарственного растительного сырья в зависимости: от срока заготовки (например, период цветения, в который допустима заготовка травы полыни, длится несколько месяцев); от погодных и климатических условий? Учитывались ли автором данные показатели?

4. Насколько ультразвуковая экстракция позволила увеличить выход водорастворимых полисахаридов из подземных органов одуванчика лекарственного и лопуха большого по сравнению с обычным методом экстракции? С каким методом экстракции проводилось сравнение?

5. В продолжение предыдущего вопроса. Планируется ли внесение изменений в числовой показатель «содержание полисахаридов» в лекарственном растительном сырье «Лопуха корни» и Подорожника большого листья» с учетом того обстоятельства, что Вами разработаны более эффективные способы экстракции полисахаридов из обсуждаемых видов сырья?

6. В работе присутствуют понятийные, стилистические и грамматические неточности, но в целом оформление работы соответствует требованиям ГОСТ.

Отмеченные замечания не являются принципиальными и не влияют на общую положительную оценку работы, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности и актуальности работы.

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 осуществлено решение крупной научной проблемы фармацевтической науки по формированию методологических подходов к проведению региональной эколого-фармакогностической оценки качества лекарственного растительного сырья, что имеет важное народнохозяйственное значение.

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

(3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

(15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия)),

профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии

с ботаникой и основами фитотерапии

федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Телефон: +7 (846) 374-10-01

Адрес электронной почты: info@samsmu.ru

«29» ноября 2022 г.

Куркин Владимир Александрович

Подпись д. фарм. н., профессора Куркина В.А. заверяю:

Проректор по научной работе федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

лауреат премии Правительства РФ,

доктор медицинских наук, профессор



И. П. Давыдкин