

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармакогнозии с курсом ботаники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, доцента Бомбела Татьяны Владимировны по диссертации **Логвиновой Людмилы Анатольевны** на тему: «**Физико-химические и кардиотропные свойства гуминовых кислот низинного древесно-травяного торфа**», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности **14.04.02– фармацевтическая химия, фармакогнозия**

Актуальность выполненного исследования

Современные тенденции развития фармацевтической науки свидетельствуют о расширении исследований по созданию новых лекарственных средств. При этом важная роль отводится биологически активным веществам природного происхождения. Они характеризуются поливалентным фармакологическим действием, малой токсичностью и возможностью использования в комплексной терапии хронических заболеваний.

Одним из перспективных природных источников БАВ является торф, содержащий уникальный комплекс соединений, к которым относятся гуминовые вещества и их доминирующая фракция гуминовые кислоты. При этом торф, отличается большим видовым разнообразием, относится к возобновляемым природным ресурсам и признан безопасным видом сырья для получения гуминовых препаратов.

Гуминовые вещества характеризуются амфифильностью, благодаря чему проявляют ряд положительных биологических эффектов, в том числе кардиотропное действие. В настоящее время они нашли широкое применение в сельском хозяйстве, животноводстве, медицине и признаны, как максимально безопасные для здоровья человека и окружающей среды.

Известно, что гуминовые вещества характеризуются не постоянным химическим составом, который зависят от происхождения торфа, способа выделения гуминовых веществ из сырья и технологии получения лекарственного средства. Комплекс данных факторов приводит к необходимости физико-химической и биологической стандартизации

каждого образца гуминовых кислот, выделенных с разных торфяных месторождений, характеризующихся определенным ботаническим составом.

Диссертационная работа Логвиновой Людмилы Анатольевны посвящена комплексному исследованию гуминовых кислот, выделенных из низинного древесно – травяного торфа с двух месторождений Томской области, характеризующихся близким ботаническим составом. Проведенные исследования являются актуальными, так как позволяют разработать на основе гуминовых кислот исследованного торфа, перспективные лекарственных средств кардиопротекторного, антиоксидантного и актопротекторного действия.

Связь работы с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа Логвиновой Людмилы Анатольевны выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-43-700014p_a «Фармакологическое исследование специфических органических веществ торфов Томской области» и государственного задания «Кардиоваскулярные эффекты, индуцированные высокомолекулярными соединениями гуминовой природы, и возможные механизмы их реализации» (регистрационный номер: АААА-А17-117032210074-6).

Соответствие работы паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно: пункту 2 - формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств и пункту 6 - изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые в сравнительном аспекте охарактеризованы общие и индивидуальные особенности строения молекул гуминовых кислот, выделенных из торфа, с близким ботаническим составом (низинного древесно-травяного), но с разных торфяных месторождений Томской области.

Впервые перспективный образец гуминовых кислот, выделенный из низинного древесно-травяного вида торфа болота «Таган» Томской области, исследован в биологических экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что он оказывает кардиотропное, антиоксидантное и актопротекторное действие. Впервые изучены возможные механизмы кардиопротекции.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы, возможные конкретные пути использования результатов работы

Результаты, полученные в ходе сравнительного физико-химического анализа структуры и свойств выделенных гуминовых кислот из торфа, с близким ботаническим составом (на примере низинного древесно-травяного), но с разных торфяных месторождений Томской области («Клюквенное» и «Таган»), позволили выявить общие и индивидуальные особенности в строении молекул.

Полученные результаты физико-химического анализа гуминовых кислот легли в основу при обосновании показателей качества, включенных в проекты НД «Торф древесно-травяной низинный» и «Гуминовые кислоты низинного древесно-травяного торфа». Разработанные проекты апробированы в Центре внедрения технологий СибГМУ.

Внедрение результатов данного исследования позволит фармацевтическим научно-производственным компаниям разрабатывать безопасное лекарственное средство растительного происхождения, оказывающее кардиопротекторное, антиоксидантное и актопротекторное действия для целей вспомогательной терапии ишемической болезни сердца, для повышения физической работоспособности и выносливости человека, а также для использования у лиц, специализирующихся в различных видах спорта или занятых тяжелым физическим трудом, в том числе в экстремальных условиях.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России кафедр химии и фармацевтического анализа, ФГБОУ ВО ТГПУ кафедры безопасности и жизнедеятельности и медико-биологических дисциплин.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ литературных источников, отбор образцов торфа в Томской области, выделены гуминовые кислоты,

проведено их физико-химические исследования, а так же исследования антиоксидантной активности, проведена математическая обработка данных.

Исследование ботанического состава торфа, гуминовых кислот методами эксклюзионной ВЭЖХ, элементного состава, антиоксидантной активности методами спектроскопии электронного парамагнитного резонанса и катодной вольтамперометрии, кардиотропной и актопротекторной активности проведены при непосредственном личном участии автора.

Анализ и интерпретация результатов исследования проведена при непосредственном личном участии автора, научного руководителя и научного консультанта. Подготовка печатных работ по теме диссертации проходила при непосредственном личном участии автора.

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

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации подтверждается использованием современных методов исследования, статистической обработкой полученных результатов. Достоверность проведенных исследований не вызывает сомнений.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, библиографического указателя, включающего 163 отечественных и 117 зарубежных источников и приложения. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 28 рисунками.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, определены цели и задачи исследования, показана научная и практическая значимость работы, приведены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту; приведены сведения о публикациях и апробации работы.

В обзоре литературы (первая глава) приведена характеристика торфа, как сырьевого источника гуминовых веществ и отражено современное состояние терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Во второй главе приведены объекты и описаны методики физико-химических методов и фармакологических исследований.

В третьей главе изложены результаты сравнительного

фармакогностического изучения образцов торфа, собранных с двух месторождений Томской области и гуминовых кислот, выделенных из исследуемых образцов торфа.

В четвертой главе отражены данные по исследованию фармакологической активности гуминовых кислот, выделенных из торфа, собранного с месторождения «Таган».

В пятой главе приведены результаты стандартизации исследуемых объектов – торф и гуминовые кислоты. Обоснованы показатели качества, включенные в разработанные проекты НД.

Заключение диссертации кратко отражает проведенную работу.

В приложение вынесены: проекты нормативной документации, акты внедрения.

Содержание автореферат полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации.

По теме диссертации опубликовано 15 работа, из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ - 6.

Отмечая актуальность, научную новизну, практическую значимость и ряд других несомненных достоинств диссертационной работы Логвиновой Людмилы Анатольевны, считаю все же необходимым задать некоторые вопросы, высказать замечания и пожелания:

1. В диссертационной работе и автореферате отсутствует раздел «Степень разработанности темы исследования», при этом широко известна Томская научно-педагогическая школа, которая активно занималась изучением торфа, как источника уникального комплекса БАВ. Исходя из вышесказанного, требуется обосновать новизну проведенных в диссертационной работе исследований с учетом ранее полученных результатов.

2. Характеристика объектов исследования требует уточнения, так как в работе приведена только характеристика двух месторождений, но с использованием разных параметров, что не позволяет корректно оценить обоснованность выбора объектов и отличить их от ранее исследованных образцов.

В главе «Материалы и методы» правильно было бы привести характеристику объектов в виде таблицы с указанием определенных параметров позволяющих увидеть сходство и различие выбранных образцов. Например, для образцов гуминовых кислот, выделенных из

разных образцов торфа необходимо указать: месторождение торфяной залежи, её местонахождение с указанием координатных точек, тип и вида болота, типа и вида торфа, характеристикой торфяной залежи, с указанием её глубины и возможных растений торфообразователей, а так же датой сбора образца.

Отсутствует характеристика образцов гуминовых кислот, выделенных из двух торфяных месторождений Томской области. Необходимо указать, сколько серий/партий гуминовых кислот было получено для проведения стандартизации, закладки на хранение?

Учитывая, что торф, является «особым» сырьевым источником БАВ при прочтении раздела 5.1 «Разработка проекта нормативной документации (НД) для сырьевого источника (торфа) возникло ряд замечаний и вопросов:

- Структура НД предполагает характеристику товарного вида сырья с указанием сроков заготовки, типа и вида болота, глубину горизонта для его заготовки. Данная информация в представленном проекте НД отсутствует.

- Автором предложен новый вид торфа, поэтому требуется составление инструкции по заготовке, первичной обработке, транспортировке и хранению данного сырья.

1. На каком количестве образцов торфа низинного древесно-травяного, с одного или нескольких месторождений устанавливались числовые показатели?
2. Каким образом проводился отбор «средней пробы» для микроскопического анализа? Согласно ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» средняя проба служит для отбора аналитических проб, в которых проводят анализ.
3. При определении ботанического состава торфа, для подтверждения типа болот содержание растительных остатков регламентировано в процентах без указания возможных отклонений. Чем это объясняется?
4. Могут ли другие виды торфа, заготовленные с разных типов болот являться примесями к торфу низинно древесно-травяному?
5. Каким образом достигается соответствие торфа показателю «Микробиологическая чистота» с учетом его природного происхождения

6. Проводилась ли оценка ресурсного потенциала торфа на территории Томской области и России?

7. Вопросы и замечания к микрофотографиям, представленным в проекте НД:

- рисунок 5.1.1 (в документе это первый рисунок) на фото отсутствуют трихомы конусовидной формы, указанные в подписях к рисунку;

- рисунок 5.1.2 микрофотографии содержат одинаковый тип ткани, однако в подписях к рисунку охарактеризованы как разные.

- рисунок 5.1.3 отсутствуют подписи к рисунку, тогда как имеется три цифровых обозначения.

- рисунок 5.1.4 на микрофотографии отсутствует проводящий пучок, указанный в подписях к рисунку.

Замечания к проекту НД на субстанцию «Гуминовые кислоты (ГК) низинного древесно-травяного торфа»:

- в разделе «пробоподготовка» для выделения гуминовых кислот из торфа не указан вид экстрагента, используемый в реакторе Р-100.

- в разделе «Количественное определение» отсутствует методика спектрофотометрического метода определения ГК и формула расчета, приведен лишь калибровочный график.

- в разделе «подлинность» при проведении флуоресцентной спектроскопии методика приведена без указания точной навески и порядка получения анализируемых растворов.

- показатель качества, включенный в НД на субстанцию «Биологическая активность» корректнее заменить на «Радикал связывающую активность», внести в спецификацию на продукт, и скорректировать его нормирование.

По ходу изложения диссертационного исследования встречаются опечатки, некоторые неточности и неудачные выражения. Однако отмеченные недостатки не носят принципиального характера и не умоляют достоинства данной диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Логвиновой Людмилы Анатольевны на тему: «Физико-химические и кардиотропные свойства гуминовых кислот низинного древесно-травяного торфа», представленная на соискание учёной

степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической науки – комплексном изучении физико-химических и биологических свойств гуминовых кислот, выделенных из низинного древесно-травяного торфа с разных торфяных месторождений Томской области.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Логвиновой Людмилы Анатольевны соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(специальность: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),

доцент

Бомбела Татьяна Владимировна

614990, Российская Федерация,
Пермский край, г. Пермь,
ул. Полевая, д. 2
Тел.: (342)233-55-01,
E-mail: perm@pfa.ru

«01» декабря 2019 г

Подпись
заверяю:

(нач. отдела кадров)

