



федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«Самарский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России)**

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099
тел.: (846) 332-16-34, факс: (846) 333-29-76
e-mail: info@samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

20.11.2019 № 1230/109-13-3331

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Самарский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, профессор
И.Л. Давыдкин
«20» ноября 2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Логвиновой Людмилы Анатольевны на тему «Физико-химические и кардиотропные свойства гуминовых кислот низинного древесно-травяного торфа», представленной в диссертационный совет Д 208.068.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность работы

В последние десятилетия намечена тенденция, что для оказания первичной медико-санитарной помощи практикующие врачи все чаще обращаются к такой составляющей традиционной медицины, как фитотерапия. Это объяснимо рядом причин: 1) «биологическим сродством» активных веществ растений и человеческого организма, и, как следствие, возможность длительного приема на фоне практически полного отсутствия нежелательных побочных реакций; 2) терапевтические агенты растений оказывают пролонгированный эффект, что может снизить риск развития рецидивов; 3) поливалентность действия растительных препаратов порождает

возможность лечения как основного, так и сопутствующего заболеваний, легких форм заболеваний (что еще дополнительно характеризует фитотерапию как затратно-эффективную). Более того, сочетанное применение некоторых растительных и синтетических препаратов может привести к значительному росту эффективности лечения. Поэтому исследование биологически активных веществ (БАВ) растений, поиск их сырьевых источников может способствовать достижению стратегической цели здравоохранения – предупреждение роста заболеваемости, повышение качества и доступности лекарственного обеспечения.

Группу весьма ценного природного сырья для комплексного фармацевтического исследования составляет торф, что связано со значительной сырьевой обеспеченностью наряду с возобновляемостью ресурсной базы, возможностью терапии заболеваний, поражающих целый ряд систем организма. Поливалентность биологического действия торфа обеспечивает такая специфическая группа БАВ, как гуминовые кислоты. Поэтому выбранный диссертантом Логвиновой Людмилой Анатольевной для изучения объект - гуминовые кислоты торфа является перспективным, а исследование их кардиопротекторных свойств – актуальным, ввиду лидирующей позиции сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности трудоспособного населения как развитых, так и развивающихся стран, высокого процента летальности, резкого снижения качества жизни, роста инвалидизации и др.

Связь работы с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертация Логвиновой Л.А. выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Изыскание и изучение новых лекарственных средств. Вопросы фармации» (№ гос. регистрации темы 01.02.00.101708) и комплексной программы «Инновационные технологии новых фармацевтических продуктов на основе природных биологически активных

комплексов» (регистрационный номер АААА-А16-116021010208-2 от 10.02.2016 г).

Соответствие работы паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы Логвиновой Л.А. 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; 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

Научная новизна исследования основана на том, что автором впервые:

- по данным сравнительного физико-химического исследования (методы спектрального анализа - УФ- и В-, ИК, флуоресцентная, ¹³С-ЯМР-спектрокопия; элементного (С, Н, N, S) и титриметрического анализа, ВЭЖХ-анализа) выявлены интегральные и дифференциальные особенности молекулярной организации гуминовых кислот, экстрагированных из одного типа и вида торф (низинного древесно-травяного), но с разных месторождений;

- обоснованы методы контроля качества для определения параметров стандартизации гуминовых кислот и их сырьевого источника (торфа);

- на основании результатов физико-химического исследования предложен перспективный образец гуминовых кислот и исследованы его кардиопротекторные свойства (метод ретроградной перфузии по Лангендорфу по открытому контуру) и возможные механизмы, лежащие в основе кардиопротекции (определение активности эндотелиальной NO-синтазы (e-

NOS); катодная вольтамперометрия, колориметрия с дифенилпикрилгидразилом и феррозином, спектроскопия электронного парамагнитного резонанса), а также актопротекторная активность (тест принудительное плавание);

- разработаны проекты нормативной документации («Торф низинный древесно-травяной»; «Гуминовые кислоты низинного древесно-травяного торфа»).

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

Совокупность данных комплекса физико-химических методов, позволяют сделать заключение об особенностях строения гуминовых кислот. Поэтому использованные в работе физико-химические методы анализа могут быть применены в процедуре стандартизации гуминовых кислот и их сырьевого источника (торфа).

На основании использованных высокочувствительных инструментальных методов разработаны 2 проекта фармакопейных статей: «Торф низинный древесно-травяной» и «Гуминовые кислоты низинного древесно-травяного торфа».

Гуминовые кислоты низинного древесно-травяного торфа болота «Таган» предложены в качестве ценного лекарственного средства растительного происхождения с кардиопротекторной и актопротекторной активностью, внедрение которого в область практического здравоохранения позволит решить одну из ключевых проблем – пандемическую распространённость сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс: 1) кафедры медико-биологических дисциплин ФГБОУ ВО ТГПУ, 2) кафедры химии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, 3) кафедры фармацевтического анализа ВО СибГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в проведении анализа литературы, отборе образцов торфа на болотах Томской области, анализе фармакогностических и технологических параметров торфа, выделении и исследовании гуминовых кислот (спектральными/титриметрическими методами), исследовании антиоксидантной активности. Изучение кардиотропной и актопротекторной активности перспективного образца гуминовых кислот выполнено при непосредственном активном участии Логвиновой Л.А. Автором выполнена математическая обработка данных, разработаны проекты нормативной документации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Логвиновой Людмилы Анатольевны характеризуется целостностью, направленностью выполненных испытаний на достижение поставленной цели.

Работа написана в традиционном стиле, ее содержание отражено на 243 страницах компьютерного текста и включает: введение, обзор литературы (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2); экспериментальные главы (главы 3-5), заключение, приложения; содержит 35 таблиц, 28 рисунков. Список литературы представлен 280 источниками, из которых 163 отечественных, 117 - зарубежных.

Во **введении** автор определил актуальность темы исследования, сформулировал цели, задачи исследования, обосновал научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, охарактеризовал методы исследования, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы содержит всесторонние сведения о торфе (определение, запасы, состав БАВ, применение в народном хозяйстве). Большая часть главы посвящена анализу литературных данных о строении и биологической активности гуминовых кислот. Также в главе приведены сведения о номенклатуре кардиопротективных лекарственных средств.

Проведен анализ современного состояния лечения заболеваний сердца, охарактеризованы преимущества и недостатки этиотропной и вспомогательной терапии, в том числе с использованием растительных кардиопротекторов.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов, использованных при выполнении диссертационного исследования.

Третья глава содержит сведения о фармакогностическом исследовании сырьевого источника гуминовых кислот – двух одинаковых низинных древесно-травяных видов торфа, но заготовленных с разных торфяных месторождений Томской области («Клюквенное» и «Таган»), а также результаты физико-химического анализа гуминовых кислот методами спектрального (электронной, флуоресцентной, ИК, ^{13}C -ЯМР спектроскопии), титриметрического, элементного (C,H,N,O,S) анализа, эксклюзионной ВЭЖХ. На основании комплекса инструментальных методов проведен сравнительный анализ общих и специфических параметров строения молекул двух различных объектов гуминовых кислот, обоснован выбор перспективного образца гуминовых кислот для дальнейшего исследования биологической активности. В частности, автором работы Логвиновой Л.А. экспериментально установлено, что наиболее перспективным объектом для получения биологически активных веществ гуминовой природы с целью разработки на его основе растительных лекарственных средств является образец ГК-2 (выделенный из торфа с болота «Таган»), поскольку содержит более высокое количество азота, а также фенольных и хиноидных групп, меньшее количество CH_3O -групп лигниновой природы и углеводных (полисахаридных) компонентов, характеризуется более высоким индексом гумификации, меньшей степенью конденсированности ароматических структур и более высокими восстанавливающими свойствами, является менее полидисперсным, а также более легко поляризуемым и реакционно способным соединением.

В четвертой главе представлены результаты исследования кардиопротекторной активности перспективного объекта (гуминовых кислот

из низинного древесно-травяного торфа болота «Таган» Томской области) в физиологических и ишемических условиях методом ретроградной перфузии изолированного миокарда крыс (метод Лангендорфа по открытому контуру) в диапазоне доз. Также в главе приводится экспериментальное обоснование возможных механизмов кардиопротекции: исследование антиоксидантной активности методами физико-химического анализа (катодной вольтамперометрии, колориметрии с дифенилпикрилгидразилом и феррозином, спектроскопии электронного парамагнитного резонанса) и теста с введением неизбирательного ингибитора eNOS – L-NAME. Можно отметить, что в работе Логвиновой Л.А. впервые установлено отличительное кардиопротекторное свойство гуминовых кислот торфа – восстанавливать сократительную функцию миокарда в реперфузионный период, при этом, кардиопротективное действие исследуемого перспективного объекта гуминовых кислот автором диссертации обосновывается за счет высоких антиоксидантных свойств гуминовых кислот, а также за счет их способности влиять на NO-систему внутриклеточной передачи сигнала. Данный факт, безусловно, имеет большую теоретическую и практическую значимость в вопросах разработки новых эффективных лекарственных средств.

В главе 4 также представлены результаты исследования актопротекторных свойств перспективного объекта гуминовых кислот с использованием модели хронического пятидневного предъявления животным теста принудительного плавания до полного утомления. Автором диссертации экспериментально обоснованы показатели, доказывающие достоверное повышение работоспособности и резистентности к физической нагрузке лабораторных животных, получавших внутривентрикулярно гуминовые кислоты.

По результатам исследования биологической активности перспективного объекта гуминовых кислот, представленным в главе 4, автор диссертации Логвинова Л.А. делает важное заключение о том, что исследуемые гуминовые кислоты являются перспективным БАВ для разработки малотоксичных лекарственных средств растительного

происхождения, способных оказывать кардиопротекторное, антиоксидантное и актопротекторное действие 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.

В пятой главе освещены вопросы процесса стандартизации гуминовых кислот и их сырьевого источника (торфа). Опираясь на результаты физико-химического анализа гуминовых кислот, обоснованы методы контроля качества для определения параметров стандартизации гуминовых кислот, а также торфа. Предложены 2 проекта нормативной документации - «Торф низинный древесно-травяной» и «Гуминовые кислоты низинного древесно-травяного торфа».

В заключении сделаны общие выводы по диссертационной работе, которые отражают основные результаты исследования и соответствуют положениям, выносимым на защиту.

В приложениях приведены проекты нормативной документации, акты внедрения результатов научного исследования в учебный процесс.

По материалам диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ (6 статей в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций).

Содержание автореферата и основных положений диссертации идентично.

Отмечая актуальность, научную и практическую значимость диссертационной работы Логвиновой Людмилы Анатольевны, следует указать на некоторые замечания, вопросы и рекомендации:

1. В главе 4 автор делает вывод о том, что впервые установлено отличительное кардиопротекторное свойство гуминовых кислот торфа – восстанавливать сократительную функцию миокарда в реперфузионный

период, но при этом не приводит сведений о том, обладают ли таким свойством какие-либо другие биологически активные соединения или зарегистрированные лекарственные средства и БАД? Не приводится сравнение полученных результатов с данным литературы, какие кардиопротекторные эффекты гуминовых кислот были установлены ранее другими авторами?

2. В главе 4 (раздел 4.3.2. – исследование антирадикальной активности колориметрическим методом с дифенилпикрилгидразилом (ДФПГ), стр. 131) автор не приводит обоснование выбора в качестве препарата сравнения дигидрокверцетина?

3. При фармакогностической оценке торфа, как лекарственного растительного сырья, было бы неплохо провести развернутый анализ содержания потенциально опасных минеральных элементов, поскольку торф относится к группе каустобиолитов.

4. В НД на торф в разделе «заготовка» автор указывает период заготовки июнь-сентябрь, при этом нет обоснования, почему именно в это время ведется заготовка сырья?

5. При разработке гуминовых препаратов для целей вспомогательной терапии ишемической болезни сердца и для повышения физической работоспособности, в какой лекарственной форме автором предполагается их использование?

6. Считает ли автор целесообразным введение в НД «Гуминовые кислоты низинного древесно-травяного торфа» теста «Пирогенность»?

7. Текст диссертации на некоторых страницах содержит опечатки и стилистические погрешности (стр. 12, 76, 82, 130, 148, 165).

Однако приведенные замечания не носят принципиального характера и не уменьшают научно-практической ценности диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Логвиновой Людмилы Анатольевны на тему «Физико-химические и кардиотропные свойства гуминовых кислот низинного

древесно-травяного торфа» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой поставлена и решена важная задача для фармацевтической науки – разработка показателей контроля качества гуминовых кислот торфа и расширение ассортимента растительных кардиопротекторов. По актуальности, научной новизне, уровню и объёму проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9-14 положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Логвинова Людмила Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию заслушан, одобрен и утвержден на заседании кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от «20» ноября 2019 г.)

Заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор

 Куркин Владимир Александрович

20 ноября 2019 г.
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
Тел.: + 7 (846) 260-33-59
E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

