

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой химии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет», доктора фармацевтических наук, профессора Ханиной Минисы Абдуллаевны по диссертации Кутателадзе Георгия Родионовича на тему: «Фармакогностическое изучение и стандартизация щавеля кислого травы, произрастающего на территории Алтайского края», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Поиск новых лекарственных растений и их внедрение в медицинскую практику – одна из важнейших задач современной фармации. Перспективным является изучение пищевых растений, полезные свойства и относительная безопасность которых подтверждается многовековым опытом использования не только в народном хозяйстве, но и в народной медицине. Это позволяет их рассматривать в качестве потенциальных источников лекарственного растительного сырья для расширения номенклатуры лекарственных средств на фармацевтическом рынке РФ.

В этом плане интерес представляет щавель кислый (*Rumex acetosa L.*), широко распространенный на территории Российской Федерации, в том числе в Алтайском крае.

Особое признание щавель кислый получил в народной медицине, его применяют как кровоостанавливающее, желчегонное, противоаллергическое, противовоспалительное, антибактериальное и витаминное средство. Листья и молодые стебли, собранные до цветения, используют в качестве пищевого продукта.

Экстракт щавеля кислого в составе комплексного растительного препарата «Синупрет» (Bionogica, Германия), как компонент, отвечающий за секретолитическое, противоотечное и антибактериальное действие используется для лечения заболеваний придаточных пазух носа. В экспериментальной медицине обнаружены антипролиферативная, противоопухолевая, гастропротективная, антиоксидантная, противовирусная и антимикробная активности для суммарных извлечений, полученных из щавеля кислого.

Сведения об изученности и комплексных исследованиях в РФ отсутствуют.

Таким образом, комплексное исследование щавеля кислого как источника нового вида сырья и биологически активных соединений является актуальным и представляет практический интерес для внедрения в фармацевтическую и медицинскую практику.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна исследований Кутателадзе Георгия Родионовича состоит в том, что впервые проведено комплексное фармакогностическое изучение щавеля кислого травы, заготовленной на территории Алтайского края.

Установлено, что комплекс БАС исследуемого сырья включает простые фенолы (пирокатехин), стильбены – ресвератрол, флавоноиды (кверцетин и его гликозиды рутин и гиперозид, кверцетрин; кемпферол и его гликозиды кемпферол-7-О-рамнозид, кемпферол-3-О-рамнозид), фенолокислоты (кофейная кислота, п-кумаровая кислота и ее производные); дубильные вещества (гидролизуемые - производные галловой и эллаговой кислот, конденсированные – производные катехина); антраценпроизводные (фисцион, реин, эмодин); кумарины (производные кумарина, 7-метоксикумарина), аминокислоты (глутамин, аспарагиновая кислота, α -аланин, аспарагин, валин, β - аланин), органические кислоты (щавелевая, яблочная, лимонная, винная, янтарная), аскорбиновую кислоту, моносахариды (глюкоза, ксилоза, галактоза), тритерпеновые сапонины, липофильные соединения (хлорофиллы, каротиноиды, α – токоферол, витамин К₁).

Разработаны и валидированы методики количественного определения флавоноидов и дубильных веществ в щавеля кислого траве методом спектрофотометрии (акты апробации методик АО «Органика» от 28.02.2019 г.).

Изучена зависимость накопления флавоноидов и дубильных веществ от фазы вегетации щавеля кислого.

Выявлены антиоксидантная активность (в опыте *in vitro*), противовоспалительное действие при остром воспалении (на модели «каррагенинового» отека) и хроническом воспалении (на модели «хлопчатобумажной гранулемы»).

Установлены показатели подлинности и доброкачественности ЛРС. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019620115.

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

Степень обоснованности научных положений и выводов диссертации основывается на использовании адекватных поставленным задачам методов анализа (физико-химических, химических и микробиологических). Для разработанных методик автором проведена их валидация. Результаты исследований отвечают поставленным задачам: положения, вынесенные на защиту, научно обоснованы.

Основные материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на российских и международных научных конференциях, отражены в 18 публикациях, среди которых 3 статьи в журналах перечня ВАК. По материалам диссертации разработаны и отправлены для рассмотрения в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России проект фармакопейной статьи «Щавеля кислого трава» и «Инструкция по сбору и сушке щавеля кислого травы». Получены документы о включении проекта ФС «Щавеля кислого трава» в план разработки проектов ФС.

Диссертация иллюстрирована наглядными графиками, диаграммами, рисунками; полученные данные систематизированы в виде таблиц. Результаты каждой главы проанализированы и обобщены выводами.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретические положения и результаты экспериментальных исследований используются в учебном процессе кафедры фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 05.04.2019 г.), кафедры фармации НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (акт внедрения от 08.04.2019 г.); на фармацевтическом предприятии ЗАО «Эвалар» (акт внедрения от 02.04.2019 г.)

Практическое значение исследования заключается в том, что доказана возможность использования щавеля кислого травы для расширения ассортимента ЛРС. Разработан проект фармакопейной статьи «Щавеля кислого трава» и «Инструкция по сбору и сушке щавеля кислого травы». Отправлены для рассмотрения в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России проект фармакопейной статьи, пояснительная записка к проекту фармакопейной статьи, инструкция по сбору и сушке щавеля кислого травы. Получены документы о включении проекта ФС «Щавеля кислого трава» в план разработки проектов ФС.

5. Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, выносимые на защиту, выводы по диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты диссертационной работы соответствуют областям исследований специальности, а именно пунктам 2, 5 и 6 паспорта специальности.

6. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 217 страницах машинописного текста, построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, трех глав, отражающих результаты собственных экспериментальных исследований, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 55 рисунками. Список литературы включает 186 источников, в том числе 48 – на иностранных языках.

Во введении изложена актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, обозначена новизна и практическая значимость проведённых исследований; описаны положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы: ботаническую характеристику изучаемого вида; данные по его распространению на территории России и Алтайского края; информацию об

использовании растения в различных сферах человеческой деятельности, в т.ч. в научной и народной медицине; информацию о химическом составе шавеля кислого травы.

Вторая глава посвящена описанию объектов, методов и методик исследования.

В третьей главе приведены результаты фитохимического изучения комплекса БАС шавеля кислого травы.

В четвёртой главе изложены результаты определения острой токсичности, противовоспалительной и антиоксидантной активности настоя травы шавеля кислого.

В пятой главе приведены результаты макроскопического, микроскопического анализа, установлены показатели подлинности и доброкачественности сырья, использованные для разработки проекта НД. Установлены срок заготовки и срок годности сырья.

В приложении приведены спектры фенольных соединений шавеля кислого травы, обнаруженных методом ВЭЖХ-УФ, результаты изучения качества сырья при хранении, проект нормативного документа на ЛРС, инструкция по сбору и сушке ЛРС, основные документы, подтверждающие внедрение результатов диссертационной работы.

Теоретические положения и результаты экспериментальных исследований используются в учебном процессе кафедры фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 05.04.2019 г.), кафедры фармации НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (акт внедрения от 08.04.2019 г.); на фармацевтическом предприятии ЗАО «Эвалар» (акт внедрения от 02.04.2019 г.)

При общей положительной оценке диссертации Кутателадзе Георгия Родионовича на тему: «Фармакогностическое изучение и стандартизация шавеля кислого травы, произрастающего на территории Алтайского края», в процессе анализа работы возник ряд вопросов и замечаний.

Замечания:

1. Опечатки, повторы, неудачные и неточные выражения, технические ошибки и т.п. (стр. 33, 38).

1. В методике качественного анализа антраценпроизводных шавеля кислого травы цит. : «..получали извлечение при соотношении «сырьё – экстрагент» – 1:10. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70%. Обнаружение антраценпроизводных в извлечениях проводили с использованием следующих качественных реакций: реакция сублимации...». Реакция сублимации проводится с сухим сырьем или сухим экстрактом.

2. При подборе оптимальных условий комплексообразования при количественном определении дубильных веществ автором было установлено: соотношение «аликвота : железо – тартратный реактив» - 1:2, появление устойчивой окраски раствора через 20 минут (таблица 19). А в описании методики на стр. 77, 199 приведено следующее – оптическую плотность полученных растворов измеряют через 10 минут.

Вопросы:

1. Проводились ли сравнительные исследования морфологических групп надземной части шавеля кислого (листья, стебли, соцветия), а также листьев первого и второго года жизни?

2. При внедрении нового лекарственного растительного сырья для промышленного производства большое внимание уделяют сырьевой базе. В связи с этим вопросы – проводились ли ресурсные исследования шавеля кислого? Проводились ли исследования сырья, собранного на других территориях РФ?

3. В методике количественного определения кумаринов к хлороформному извлечению из сырья прибавляли 1,0 г натрия хлорида и встряхивали в течение 5 минут. С какой целью использовали натрий хлористый?

4. В методике количественного определения гидроксикоричных кислот автор указывает цит.: «определяли количественное содержание гидроксикоричных кислот методом СФМ по Фирордту. Для этого 1 мл спиртового извлечения травы шавеля кислого помещали в мерную колбу объемом 25 мл, доводили до метки спиртом этиловым 70%. Оптическую плотность спиртового извлечения измеряли на спектрофотометре Shimadzu UV-mini 1240 при длине волны 320 ± 1 нм. Расчет производили по удельному показателю поглощения в пересчете на феруловую кислоту». Чем отличается данный метод от прямого варианта СФМ?

5. Для идентификации витамина К₁ автор использовал ТСХ. В качестве СО использовали 0,1% гексановый раствор РСО витамина К₁. Каким образом был получен РСО витамина К₁.

6. При определении острой токсичности настоей травы шавеля кислого вводили животным (мыши) внутрижелудочно с помощью зонда в дозах 1000 мг/кг, 1500 мг/кг, 2000 мг/кг, 2500 мг/кг. (стр. 107). Далее (на стр. 109) при исследовании противовоспалительной активности животные (крысы) опытной группы получали на протяжении 14 дней настоей травы шавеля кислого в дозе 100 мг/кг. Объем настоя (0,6 - 0,76 мл) рассчитывали в миллилитрах на массу тела животного с учетом содержания экстрактивных веществ настоя травы шавеля кислого, содержание которых составило 33 мг/мл. В связи с вышесказанным возникает вопрос - какой объем настоя вводили внутрижелудочно мышкам при определении острой токсичности?

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий и дискуссионный характер и не снижают ценности диссертационной работы.

7. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и результатам, представленным в тексте диссертации, и не противоречат им.

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

Диссертационная работа Кутателадзе Георгия Родионовича на тему: «Фармакогностическое изучение и стандартизация шавеля кислого травы, произрастающего на территории Алтайского края», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической науки по совершенствованию отечественных фармакопейных стандартов качества на лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты.

Таким образом, диссертационная работа Кутателадзе Георгия Родионовича представляет собой законченную научно-квалификационную работу, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кутателадзе Георгий Родионович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой химии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области

«Государственный гуманитарно-технологический университет»

Министерства образования Московской области

142611, Московская область, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22

e-mail: rektorat@ggtu.ru

доктор фармацевтических наук,

15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия

профессор

Ханина Миниса Абдуллаевна

«06» апреля 2020г.

Проректор по научной работе Государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области

«Московский государственный областной гуманитарный институт»,

кандидат филологических наук, доцент



Яковлева Элина Николаевна