

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Давыдовой Виктории Владимировны

**«Гепатопротекторные свойства извлечений из кориандра посевного травы
(*Coriandrum Sativum* L. herba) при токсическом поражении печени»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования. Возрастающая ксенобиотическая нагрузка, связанная с экологическими проблемами, чрезмерным употреблением алкогольных напитков широким, часто неконтролируемым и нерациональным применением лекарственных средств, а также другими факторами, негативно воздействующие на печень сопровождается ростом нарушений функций органов и систем, защищающих организм человека. Ситуация осложняется изменениями структуры питания современного человека, связанными с развитием пищевой индустрии по пути снижения себестоимости и увеличения доступности продуктов в ущерб их безопасности и биологической активности. Все это определяет необходимость использования гепатопротективных средств, защищающих и восстанавливающих функции гепатобилиарной системы. Арсенал лекарственных препаратов этой группы достаточно обширен и разнообразен. Однако по-прежнему имеют место проблемы их недостаточной эффективности и высокой стоимости, значительная часть используемых гепатопротективных средств является импортными продуктами. Именно поэтому диссертационная работа Давыдовой В.В., направленная на изучение доступного природного источника получения гепатопротекторных средств обладающих широким спектром необходимых эффектов, является, безусловно, актуальной и востребованной. Примечательно, что автор в качестве объекта исследования выбрала не просто растение, содержащее ценный комплекс полифенольных соединений и обладающих широким спектром фармакологической активности, но и объект, давно и широко используемый в качестве традиционной компоненты нашего пищевого рациона и располагающий развитой и доступной сырьевой базой.

Диссертация также имеет теоретическое значение, поскольку ее результаты вносят вклад в формирование научной базы для целенаправленного поиска и дальнейшего изучения веществ природного происхождения в качестве потенциальных гепатопротективных средств.

Таким образом, представленная диссертация заслуживает высокой оценки с точки зрения ее востребованности и значимости.

Автором четко сформулирована цель работы и комплекс логично выстроенных задач, которые формируют дизайн исследования и структуру диссертации. Тематика работы, цель проекта и способы ее достижения полностью соответствуют паспорту научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (области исследования 1, 3, 4, 5 соответствующего шифра). Методология исследования основывается на патогенетических механизмах токсических поражений печени и методах оценки фармакологических агентов, рекомендованных для изучения гепатопротективной активности лекарственных препаратов в рамках их доклинического изучения.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

Степень новизны результатов диссертации, определяется, прежде всего, тем, что автором впервые проведены целенаправленные экспериментальные фармакологические исследования извлечений из кориандра посевного травы. Автором проведена сравнительная оценка гепатопротекторной активности экстрактивных комплексов растения в условиях экспериментальных моделей поражения печени тетрахлорметаном и этанолом. Впервые установлено, что водное извлечение кориандра посевного травы при пероральном введении обладает выраженным желчегонным действием, эффективность которого не уступает действие извлечений из кукурузных рылец и Хофитола у интактных животных и в условиях острого токсического поражения печени тетрахлорметаном. Автором показано, что эффективность гепатопротективного действия водного извлечения из кориандра посевного травы по ряду показателей равноценна либо превосходит активность препарата сравнения Карсил. По результатам исследований выявлено наличие и степень корреляционной взаимосвязи между степенью гепатопротекции и нормализацией показателей, характеризующих состояние антиоксидантной системы (АОС) печени при пероральном введении извлечений из кориандра посевного травы. Диссертантом показано, что применение извлечений из кориандра посевного повышает активность ферментов АОС печени на фоне оксидативного стресса, вызванного разными токсикантами, причем более выражено при пероральном введении водного извлечения кориандра посевного травы.

Диссертация также характеризуется выраженной **научно-практической значимостью**. Полученные в ходе ее выполнения данные, свидетельствующие о гепатопротекторном, антиоксидантном и желчегонном действии водного извлечения из кориандра посевного, а также отсутствие у него токсических свойств в условиях острого эксперимента делают экстрактивный комплекс этого растения перспективным объектом для

дальнейшего изучения в рамках доклинического исследования по разработке нового лекарственного средства. Результаты исследований внедрены в работу научного отдела восстановительной гастроэнтерологии Филиала Железноводская клиника ФГБУ «Пятигорский ГНИИК ФМБА России».

Прикладное значение материалов диссертации уже сегодня трудно переоценить, поскольку результаты исследования кориандра посевного травы уже сегодня могут быть применены в практических целях при использовании этого растения в качестве нутриента. Полагаю возможным и целесообразным подготовку соответствующих рекомендаций по учету соответствующих свойств этого растения при его использовании в качестве специализированной пищевой продукции (биологически активной добавки).

Представленные в диссертации положения и результаты работы используются в учебном процессе на кафедрах фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармакогнозии и ботаники, органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ, планируется использовать в учебном процессе в Сибирском государственном медицинском университете.

Достаточная степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечивается применением адекватных и разнообразных методов исследования, большая часть из которых рекомендуется к использованию при доклиническом изучении лекарственных средств, разрабатываемых на основе растительного сырья и гепатопротективных средств. Весьма ценным является стремление автора использовать стандартизованный объект исследования и, связанные с этим соответствующие работы по фиксации параметров извлечений из кориандра посевного травы, что формирует основу воспроизводимости и сопоставимости получаемых результатов. Высокой оценки заслуживает весьма рациональный выбор экспериментальных моделей, а также практика использования соответствующих изучаемым эффектам препаратов сравнения.

Обоснованность научных положений и выводов обеспечена логически выстроенным дизайном исследования и набором показателей, которые использовались для формирования доказательной базы.

К аргументам, свидетельствующим о соответствии диссертации указанным выше критериям, следует отнести и ее весьма значительный, более чем достаточный для работы соответствующего статуса, объем выполненных автором экспериментальных исследований и их высокий методический уровень. Испытания проведены на выборках, достаточных для получения репрезентативных данных. Достоверность результатов работы

подтверждается корректным использованием аппарата статистического анализа, с помощью которого были обработаны полученные результаты.

Достаточно широкая апробация материалов диссертации путем обсуждения ее результатов на научных форумах, а также факт опубликования материалов исследования в 12 работах, 9 из которых – в российских рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК.

Общая оценка содержания и оформления работы

Диссертация имеет традиционную структуру, которая содержит все регламентируемые ГОСТ Р 7.0.11-2011 элементы, хорошо иллюстрирована и детально рубрифицирована.

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 глав экспериментальных исследований, обсуждения результатов, общих выводов, научно-практических рекомендаций, библиографического списка. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 39 рисунками. Библиографический список включает 261 источник, из них 170 – отечественных и 91 – иностранных, приложения А.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, степень разработанности проблемы, формулирует цель и задачи диссертационной работы, научную новизну и методологию исследования. Автором показаны: реализация и научно-практическая ценность работы, степень достоверности данных. Приведены сведения об апробации полученных результатов исследования, публикациях и личном вкладе автора.

В обзоре литературы представлен анализ актуальных литературных данных, касающихся вопросов механизмов развития токсических поражений печени, и подходах к их лечению. Приведены сведения по применению кориандра посевного, о его противовоспалительных, антисептических, успокаивающих болеутоляющих, спазмолитических, ветрогонных свойствах. Подробно описаны механизмы фармакологического действия растительных полифенолов. Обзор литературы является логичным обоснованием для постановки задач и выбора методических приемов исследования.

Во второй главе диссертации приведено описание материалов и методов, включая характеристику используемых извлечений, экспериментальных животных, а также конкретные методики, использованные для изучения гепатопротекторных свойств извлечений из кориандра посевного и объектов сравнения.

В третьей главе автором приведены экспериментальные данные по изучению острой токсичности, определению эффективных терапевтических

доз, а также результаты изучения детоксицирующей и желчевыделительной функций печени у крыс при введении исследуемых извлечений и препаратов сравнения.

В четвертой и пятой главах отражены результаты сравнительного изучения гепатопротективного действия исследуемых извлечений и препаратов сравнения на моделях поражения печени тетрахлорметаном и этанолом.

В шестой главе представлены данные сравнительного изучения действия извлечений, Карсила и Хофитола при токсическом поражении печени тетрахлорметаном и этанолом. Приведены результаты влияния испытуемых извлечений и препаратов сравнения на интенсивность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы печени.

В заключении автор дает детальный анализ полученных данных и определяет перспективы доклинических исследований для фармакотерапии при формировании патологического процесса в печени. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными. В исследовании сформулировано 6 выводов, которые автор представляет в виде заключения, и которые полностью соответствуют поставленным в работе 6 задачам.

Диссертация написана литературным языком, хорошо иллюстрирована, надлежащим образом оформлена, легко и с интересом читается. Автореферат диссертации также оформлен, в целом, в соответствии с действующим стандартом, полностью отражает ее содержание и дает полное представление о работе.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

Вместе с тем, диссертация, как проект, представляющий несомненный научный интерес, вызывает ряд вопросов.

1) Чем обусловлен конкретный метод и режим получения исследуемых препаратов? Автор указывает, что «извлечения из кориандра посевного травы были получены в соответствии с требованиями ГФ XIII», но ГФ позволяет использовать широкий набор приемов экстракции. В тоже время диссертантом не указана обязательная для данной категории лекарственных форм операция отстаивания первичного извлечения. Предлагаемый режим получения препаратов предполагает весьма интенсивное температурное воздействие на него: кипячении в течение 3 часов и до 2 часов сушки при 60-70⁰С, что создает потенциальные риски для биологически активных веществ.

С чем связано использование столь интенсивного влияния на технологический процесс?

2) Работами ряда авторов (G. Nassuato, R. Jemmolo, M. Stazzolosco et al.) показано отсутствие самостоятельного желчегонного эффекта у силимарина, и этот эффект не входит в показания к применению препарата. С чем связана постановка задачи по оценке желчегонных свойств у карсила и как можно пояснить зафиксированный автором положительный результат проведенных испытаний?

3) Какая связь между содержанием суммы флавоноидов в пересчете на рутин в спиртовом извлечении и показателем содержания суммы флавоноидов в сырье, который предлагает установить автор?

4) В чем заключалась ведущая роль» автора «в проведении экспериментальных исследований на всех его этапах»?

В диссертации имеют место отдельные опечатки, синтаксические и орфографические ошибки, неудачные формулировки и выражения: «абсолютным ростом контактов», «происхождение из растительного сырья», «40%-спиртовое извлечение», высокое место в структуре гепатобилиарной патологии «действие...в сравнении с препаратами», «повышением (восстановлением) активности маркеров».

Автор использует термин «гепатозащитный», в то время как регламентированным и более правильным с точки зрения словообразования является термин «гепатопротективный». Не вполне корректно автором обозначена первая контрольная группа животных как «интактная», поскольку животные этой группы получали растворитель исследуемых препаратов.

В формулировке положения 1, выносимого на защиту, вероятно ошибочно используется формат описания а не утверждения: «Высокая эффективность гепатопротекторного действия ВИКП, связанная с....»)

Не вполне обоснованно используется фраза «выявить особенность их влияния на детоксицирующую функцию печени» в формулировке задачи 1, поскольку автором демонстрируется лишь наличие такого эффекта, без проведения исследований, характеризующих особенности означенного влияния.

Указанные замечания не снижают общей, весьма высокой общей оценки работы и изложенные вопросы носят дискуссионный характер.

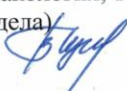
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа В.В. Давыдовой на тему: «Гепатопротекторные свойства извлечений из кориандра посевного травы (*Coriandrum Sativum* L. herba) при токсическом поражении печени»,

представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является завершенной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной задачи экспериментального обоснования гепатопротекторных свойств извлечений из кориандра посевного травы в условиях острого токсического поражения печени тетрахлорметаном и этанолом. Работа содержит положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в фармакологии, и отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 24.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а автор – Давыдова Виктория Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) доктор фармацевтических наук (14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология, 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела)

 Чучалин Владимир Сергеевич

634050, г. Томск, Московский тракт, 2/7, phtech@ssmu.ru, 8 (3822) 901-101, внутренний 1801, (моб.) 8-913-116-43-43



Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования:

1. Гиполипидемическое действие сесквитерпеновых лактонов арглабина и ахиллина на модели острой гиперлипидемии / Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Пфаргер Ю.А., Иванов В.В., Адекенов С.М., Рязанцева Н.В., Чучалин В.С., Венгеровский А.И. // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 5 (89). С. 40-43.
2. Цитотоксические и гиполипидемические свойства арглабина на культуре клеток гепатомы крыс / Ратькин А.В., Пфаргер Ю.А., Иванов В.В., Адекенов С.М., Чучалин В.С., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. // В мире научных открытий. 2015. № 8.2 (68). С. 774-789.
3. Эффективность людартина и леукомизина при острой экспериментальной гиперлипидемии, индуцированной этанолом / Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Венгеровский А.И., Адекенов С.М., Чучалин В.С. // Бюллетень сибирской медицины. 2015. Т. 14. № 4. С. 54-59.
4. Влияние людартина и гроссгемина на экспериментальную гиперлипидемию, индуцированную тритоном WR 1339 / Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Чучалин В.С., Адекенов С.М., Венгеровский А.И. // Атеросклероз. 2015. Т. 11. № 4. С. 33-36.
5. Гиполипидемическое действие гроссмизина в экспериментах *in vivo* и *in vitro* / Иванов В.В., Ратькин А.В., Пфаргер Ю.А., Кайдаш О.А., Адекенов С.М., Чучалин В.С., Венгеровский А.И. // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 6 (96). С. 43-48.
6. Гиполипидемический эффект арглабина в клеточной культуре гепатомы / Ратькин А.В., Пфаргер Ю.А., Иванов В.В., Адекенов С.М., Кайдаш О.А., Чучалин В.С., Новицкий В.В. // Бюллетень сибирской медицины. 2015. Т. 14. № 6. С. 75-80.
7. Влияние сесквитерпенового γ -лактона ахиллина на уровень липидов и экспрессию мРНК ключевых генов метаболизма липидов в клеточной культуре гепатомы линии НТС / Пфаргер Ю.А., Иванов В.В., Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Цыганов М.М., Чучалин В.С., Адекенов С.М., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. // Атеросклероз. 2016. Т. 12. № 1. С. 5-12.
8. Влияние ахиллина на экспрессию генов метаболизма липидов в культуре клеток / Ратькин А.В., Пфаргер Ю.А., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Цыганов М.М., Чучалин В.С., Адекенов С.М., Новицкий В.В. // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15. № 4. С. 84-90.

