

Отзыв официального оппонента
доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой
фармакологии и клинической фармакологии фармацевтического
факультета Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Воронежский
государственный университет» Бузлама А.В. (шифр специальности
14.03.06. - фармакология, клиническая фармакология)
на диссертацию Какорина П.А. на тему: «Изучение
фармакологических свойств *Caragana jubata*» на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06. –
фармакология, клиническая фармакология, представленную в
диссертационный совет Д 208.040.13

Актуальность темы исследования

Несмотря на существование множества современных синтетических и биотехнологических лекарственных препаратов, в России традиционно существует значительная приверженность большей части населения к фитотерапии, в частности в связи с тем что многие фитопрепараты проявляя достаточную эффективность отличаются высокой безопасностью и хорошей переносимостью. В связи с вышеизложенным, доклинические и в последующем клинические исследования потенциальных лекарственных растений для их внедрения в медицинскую практику остаются актуальными.

Известно, что объект оппонируемого диссертационного исследования – растение карагана гривастая (*Caragana jubata* (Pall.) Poir.) широко используется в этномедицине Восточной Сибири, в Иркутской области, в юго-западных районах Бурятии и юго-восточных областях Тувы. За рубежом – в северной части Китая, в Тибете, а также в Монголии. Известно использование отвара караганы гривастой наружно при заболеваниях кожи и слизистых оболочек: при дерматите, гнойничковых поражениях кожи, стоматите, гингивите и ангине. Описано так же применение отвара караганы внутрь при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и при заболеваниях печени. Следует считать, что карагана гривастая является перспективным растением для дальнейшего исследования ее фармакологического действия при местных воспалительных заболеваниях кожи, а также перспективна

доклиническая оценка ее гепатопротекторной и гиполипидемической активности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы

Все основные научные положения и выводы диссертационной работы Какорина П.А. обоснованы и подтверждены фактическими данными проведенных экспериментальных исследований, представленных в диссертации. Обоснованность полученных результатов обусловлена использованием современных, адекватных и информативных методов токсикологических исследований, методов доклинических исследований фармакологической активности (6 различных экспериментальных моделей) лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой, причем исследование проводилось согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств (А.Н. Миронов, 2012), а так же с применением адекватных целям гистологических методов, современных аппаратных методов исследования химического состава (ВЭЖХ с диодно-матичным спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектированием) и с использованием соответствующих методов статистической обработки данных. Выборка являлась репрезентативной, в работе использовано достаточное количество животных (белые беспородные мыши самцы и белые крысы самцы линии Wistar) – не менее чем по 6-10 особей в каждой из интактных, контрольных и опытных групп. Эксперименты проводились с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Strasbourg, 1986).

Достоверность и научная новизна диссертационной работы

Достаточный объем проведенных экспериментальных исследований с применением современных методов и статистической обработки полученных

данных, обеспечивают высокую степень достоверности полученных результатов, достоверность сравнений между показателями интактной, контрольных и опытных групп рассчитана и указана в таблицах фактических данных экспериментов. Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что доклиническое исследование фармакологической активности лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой было проведено впервые, что позволило доказать выраженную противовоспалительную, капилляропротекторную, ранозаживляющую, гепатопротекторную, антиоксидантную и гиполипидемическую активность объекта исследования.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы обусловлена возможностью использования научных положений и выводов диссертации, касающихся новых ранее неизвестных фармакологических свойств лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой в учебном процессе, а именно, согласно представленным данным материалы работы используются в учебном процессе на кафедрах фармакологии, фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева института фармации ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научно-практическая значимость заключается в том, что данные, полученные в результате химического анализа растения караганы гривастой (*Caragana jubata* (Pall.) Poir.), могут быть использованы для подготовки фармакопейной статьи на сырье и для стандартизации лекарственного растительного сырья караганы гривастой. Выявленные в ходе работы дерматотропные свойства *Caragana jubata* (Pall.) Poir. позволяют рекомендовать дальнейшую фармацевтическую разработку готовых мягких лекарственных форм (мазей, кремов, гелей, линиментов), содержащих извлечения *Caragana jubata* (Pall.) Poir. с целью последующего внедрения в дерматологическую практику для симптоматической терапии при

воспалительных заболеваниях кожи. Наличие гепатопротекторных и гиполипидемических свойств у караганы гривастой дает основание для фармацевтической разработки твердых дозированных лекарственных форм (таблетки, капсулы и др.) с целью дальнейшего внедрения в лечебно-профилактических целях при заболеваниях печени и атеросклерозе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Какорина П.А. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» №01201261653. Диссертационное исследование Какорина П.А., включающее изучение фармакологической активности лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой, соответствует паспорту специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология» и областям исследований по следующим пунктам: п.1, п.3, п.5. Область наук данной диссертации – медицинские науки.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация изложена на 137 страницах печатного текста и имеет традиционную структуру, включая введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, две главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, научно-практические рекомендации, список литературы (192 отечественных и 41 зарубежных источника). Работа содержит 23 таблицы и 34 рисунка (графики, диаграммы, фотографии и микрофотографии).

Во «Введении» достаточно четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения выносимые на защиту.

В главе 1 представлен обзор литературы, в котором достаточно подробно описана этиология и патогенез воспалительных заболеваний кожи, приведены основные подходы к их лечению с использованием синтетических и растительных препаратов, а так же представлена общая характеристика растений рода *Caragana* Lam и их биологическая активность.

В главе 2 подробно описаны все основные методы, использованные в диссертационной работе. Подробно описан объект исследования и методы статистической обработки данных.

В главе 3 представлены результаты химического анализа методом ВЭЖХ с диодно-матичным спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектированием полифенольных соединений (флавоноидов) лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой, и результаты оценки антиоксидантной активности растительного сырья *in vitro*. В главе 4 представлены результаты доклинического фармакологического исследования лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой. Острая токсичность исследована на белых мышах при накожном нанесении и пероральном введении, установлена низкая токсичность изучаемого объекта. Противовоспалительная активность лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой достаточно убедительно подтверждена на модели контактного дерматита при накожном и пероральном применении на белых крысах. На модели линейной раны на белых крысах показано наличие ранозаживляющей активности караганы гривастой. На модели ксилоловых петехий на белых крысах подтверждена капилляропротекторная активность караганы гривастой. Исследована гепатопротекторная активность лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой на модели острого гепатита на белых крысах, индуцированного парацетамолом. На модели экспериментальной гиперлипидемии, индуцированной Твин-80 у белых крыс, выявлена гиполипидемическая активность лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой.

В диссертации представлено обсуждение результатов исследования, сформулированы выводы и научно-практические рекомендации, полностью согласующиеся с полученными результатами и характеризующие успешное выполнение цели и задач диссертационного исследования.

Основные положения диссертации отражены в 10 публикациях, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в базе данных SCOPUS и WEB OF SCIENCE.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

При анализе работы возникли некоторые замечания и вопросы, которые носят уточняющий и дискуссионный характер и не могут негативно отразиться на общей положительной оценке работы.

Вопросы:

1. Не вполне ясен выбор доз для исследования острой токсичности лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой, приведенная последовательность не является арифметической или геометрической прогрессией и не укладывается в ряды Фульда, что обычно общепринято.
2. Совершенно не ясен механизм гипополипидемической активности, в диссертации в разделе «Обсуждение результатов» имеется указание что гипополипидемическая активность может быть обусловлена «наличием флавоноидов, угнетающих всасывание холестерина в кишечнике за счет обменной реакции с желчными кислотами», однако в статье на которую дана ссылка в диссертации (Николаев С.М., Намсараева Г.Т., 2003), указано, что «ситостерин угнетает всасывание холестерина в кишечнике, вступая в обменную реакцию с желчными кислотами; ... комплексы стерин-желчные кислоты-холестерин выводятся с калом». Во первых ситостерин – стероид, не флавоноид, и в диссертационной работе не определяли наличие и содержание ситостерина. Во-вторых, в диссертации использована модель гиперлипидемии, индуцированной внутрибрюшинным введением ПАВ – Твин-80, а не модель с применением диеты, содержащей холестерин, холевую кислоту и растительное масло, рекомендованная для изучения

веществ способных к связыванию желчных кислот в кишечнике. Как вы объясняете гипополидемическое действие извлечения из караганы гривастой?

Замечания:

В диссертации и автореферате встречаются ошибки, опечатки, неудачные выражения, как например «водный раствор измельченных таблеток «Аскорутин»» и «водный раствор измельченных таблеток «Карсила»».

В большинстве таблиц автореферата и диссертации отсутствуют расчеты разницы в показателях интактной, контрольной и опытных групп в процентах, что затрудняет анализ фактических данных.

В разделе «Результаты исследования острой токсичности ЛВИК» указано, что однократное пероральное введение и кожное нанесение максимальной дозы (7000 мг/кг) не вызвало гибели животных, на основании чего сделан вывод, что согласно ГОСТ 12.1.007-76 исследуемое вещество соответствует 4-му классу опасности «Вещества малоопасные». Однако, при отсутствии летальности при однократном применении обычно следует повести дробное многократное применение изучаемого объекта, после чего можно делать выводы о его малой опасности, это важно в связи с тем, что изучаемые области клинического применения не предполагают однократного разового применения извлечений караганы гривастой.

В примечаниях к таблицам и в тексте их описания в автореферате и диссертации нет расшифровки условных обозначений *, **, # которые отражают достоверность различий в показателях интактной, контрольной и опытных групп, расшифровка приведена только в разделе «Материалы и методы...» диссертации, условные обозначения являются нетипичными, что в целом затрудняет анализ достоверности результатов при чтении таблиц.

В обзоре литературы и списке литературы не более 10% ссылок на работы за последние 3 года, что однако не является критическим замечанием и возможно обусловлено спецификой выбранной темы работы.

