

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертацию Жумашовой Гульсим Тоқановны на тему: «Фармакогностическое изучение и технологические аспекты создания новых лекарственных средств на основе сырья ревеня сердцевидного (*Rheum cordatum* Losinsk.)», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация»

1. Актуальность темы исследования и соответствие ее направлениям развития науки и (или) государственным программам

Одним из важных направлений развития современной фармацевтической науки является поиск новых растительных источников биологически активных веществ и создание на их основе безопасных и эффективных лекарственных средств. Продуцируемые растениями метаболиты с выраженной биологической активностью и препараты на их основе обладают рядом неоспоримых конкурентных преимуществ перед синтетическими лекарственными препаратами, в силу более высокого терапевтического индекса, отсутствия ксенобиотических свойств, а так же возможности эффективного применения в педиатрии, гериатрии, превентивной, реабилитационной и регенеративной медицине. Флора Казахстана чрезвычайно богата видовым разнообразием и обладает большими потенциальными возможностями для создания на основе собственных ресурсов конкурентоспособных и доступных лекарственных средств. Все это определяет высокую актуальность исследования перспективных отечественных природных источников сырья, к числу которых можно отнести растения рода ремень (*Rheum* L.), в том числе, ремень сердцевидный (*Rheum cordatum* Losinsk.).

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Жумашовой Гульсим Тоқановны, посвященная комплексному фармакогностическому изучению, стандартизации сырья ревеня сердцевидного и созданию новых лекарственных средств на его основе является актуальной и практически значимой, полностью отвечает запросам современной фармацевтической науки и практики, и соответствует государственным программам развития здравоохранения.

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

Автором для решения обозначенного круга задач выполнен большой объем экспериментальной работы. Высокий уровень обоснованности и достоверности научных положений, результатов, выводов, рекомендаций и заключения, сформулированных в диссертации, подтверждается применением современных физико-химических методов анализа, грамотным планированием исследований, достаточным и достоверным экспериментальным материалом, наглядными иллюстрациями и табличными данными, проведенной статистической

обработкой результатов экспериментов. Полученные автором результаты, подтвержденные практическими внедрениями, соответствуют поставленным целям и задачам диссертационной работы.

3. Новизна и практическая значимость результатов исследований

Основные результаты диссертационной работы имеют определенную степень новизны, так как впервые:

- в соответствии с современными требованиями стандарта GACP разработана надлежащая технология сбора, заготовки и хранения сырья из ревеня сердцевидного;

- проведено комплексное фармакогностическое исследование корней, листьев, стеблей и семян ревеня сердцевидного, которое позволило провести идентификацию сырья и установить принадлежность к производящему виду растения *Rheum cordatum* L., а также выявить орган (корни) с наибольшим содержанием биологически активных веществ (антраценпроизводные, дубильные вещества).

- проведено фитохимическое исследование органов ревеня сердцевидного и впервые идентифицированы 22 соединения, относящихся к антраценпроизводным, дубильным веществам, катехинам и флавоноидам. Большинство представленных компонентов впервые описываются в экстрактах из сырья ревеня сердцевидного.

- разработан новый способ получения экстракта густого из корней ревеня сердцевидного. Новизна разработанного способа подтверждена патентами на полезную модель № 4555 «Способ получения экстракта из измельченного растительного сырья» и № 4553 «Способ получения экстракта из корня ревеня для использования в фармацевтических и пищевых продуктах».

- установлена безопасность, высокая антиоксидантная и противовоспалительная активность экстрактов из корней ревеня сердцевидного.

- на основе концепции «Качество через разработку» (Quality by Design) разработан состав и технология получения таблеток, покрытых оболочкой, на основе экстракта густого из корней ревеня сердцевидного. Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 4554 «Фармацевтическая композиция из растительного сырья, обладающая слабительным действием».

Полученные данные в результате проведенных исследований представляют несомненную научно-практическую значимость.

Результаты оценки перспективности изучения ревеня сердцевидного показывают, что он представляет научный и практический интерес, определяют лекарственное растение как возобновляемый источник растительного сырья для получения лекарственных препаратов.

Разработанная технология сбора, заготовки и хранения сырья из ревеня сердцевидного по требованиям GACP апробирована в производственных условиях ТОО «ФитОлеум» и может быть использована в опытно-

промышленных и промышленных условиях для производства растительной субстанции в условиях полного цикла.

Практически значимой представляется разработка нового эффективного способа получения экстракта густого из корней ревеня сердцевидного вакуум-фильтрационным экстрагированием. Разработанный новый способ может быть рекомендован отечественным производителям, выпускающим растительные субстанции.

Результаты фармацевтической разработки таблеток, покрытых оболочкой, могут быть рекомендованы отечественному производителю ТОО «Вива Фарм» для осуществления переноса технологии в опытно-промышленные масштабы и в дальнейшем для надлежащего исследования в рамках создания новых лекарственных средств.

4. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

Основные положения диссертации отражены в 21 публикациях, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК; 1 статья в международном рецензируемом научном журнале, входящем в базу данных Scopus и Web of Science Core Collection; 3 статьи в международных журналах; получены 3 патента на полезную модель. Результаты исследований неоднократно обсуждены на ряде международных научных конференций.

5. Оценка самостоятельности докторанта, достоверности результатов, внутреннего единства диссертации и академической честности

Диссертационная работа Жумашовой Г.Т. построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, глав материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, выводов, заключения, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 188 источников. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 63 рисунками.

Структура научной работы, обоснование актуальности, определения цели и задач, изложение материалов собственных исследований, выводов и заключения логически взаимосвязаны, характеризуются достоверностью, единством и логической завершенностью. Научные положения, полученные результаты и рекомендации соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам. Выводы диссертации конкретны и отражают выполнение диссертантом задач исследования. Полученные результаты исследования позволили сформулировать рекомендации для внедрения в фармацевтическую практику.

Диссертационная работа изложена с соблюдением принципа академической честности, права и законные интересы других авторов не ущемлены, заимствованный материал (методики количественного определения биологически активных веществ) приведен обязательно со ссылкой на источник заимствования.

6. Соответствие аннотации содержанию диссертации

Аннотация представлена на трех языках (государственном, русском и английском) и полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

7. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Работа производит положительное впечатление. Критические замечания и возражения принципиального характера к методологии исследований и интерпретации полученных результатов отсутствуют. В то же время, при рецензировании возникли некоторые вопросы:

1. Чем обоснован выбор неспецифического метода Левенталья для определения дубильных веществ, характеризующий содержание в исследуемом объекте всего комплекса окисляемых соединений и, соответственно, приводящий к получению заведомо завышенных показателей?

2. Проводилась ли автором оценка чистоты хроматографических пиков (ЧХП) методом УФ-детектирования перед интерпретацией масс-спектров при тандемном использовании масс-спектрометрического и диодно-матричного детекторов? Если да, то каково значение ЧХП у идентифицированных пиков?

3. Можно ли утверждать и на основе каких исследований, что подобранные автором условия максимального извлечения действующих веществ из ревеня сердцевидного (экстрагент) являются оптимальными?

4. С чем связано отсутствие значений доверительного интервала у величин содержания аминокислот, микро- и макроэлементов и пигментов?

5. Учитывая значительное содержание (24,27%) в корнях ревеня сердцевидного дубильных веществ, почему не использовали эту группу биологически активных веществ для стандартизации сырья, а также не включили показатель «содержание полифенолов, в пересчете на танин» в перечень технологических показателей при разработке способа экстрагирования и показателей качества экстракта густого из корней ревеня сердцевидного?

6. Исходя из сопоставимого содержания антраценпроизводных, автор обоснованно позиционирует новый вид сырья и препараты на его основе в качестве равноценной замены фармакопейному виду – ревеню дланевидному (тангутскому), используемому как слабительное средство. В то же время, по содержанию суммы окисляемых полифенолов, в пересчете на танин корни ревеня сердцевидного (24,7%) не только значительно превосходят корни ревеня дланевидного (6-12%), но и традиционные виды сырья, в которых преобладающей группой БАВ являются дубильные вещества – кора дуба (не менее 7%) и корневища и корни кровохлебки (не менее 14%). Насколько при этом обоснована рекомендация использования данного вида сырья только как слабительное средство и не будет ли такое высокое содержание дубильных

веществ оказывать существенное влияние на заявленную активность, ее динамические и кинетические характеристики?

8. Заключение о соответствии диссертации требованиям Правил присуждения степеней и возможности присуждения докторанту Жумашовой Гульсим Токановне степени доктора философии PhD по специальности 6D110400 – «Фармация».

Диссертационная работа Жумашовой Гульсим Токановны «Фармакогностическое изучение и технологические аспекты создания новых лекарственных средств на основе сырья ревеня сердцевидного (*Rheum cordatum* Losinsk.)» на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация» представляет собой квалифицированный, завершённый научный труд, обладает научной новизной и имеет практическую значимость.

Внедрение в практическую фармацию нового вида отечественного растительного сырья – ревеня сердцевидного корня, разработка растительной субстанции, и на их основе лекарственного препарата вносит значительный вклад в развитие отечественной фармацевтической науки и практики.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Жумашовой Гульсим Токановны соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, представляемым на соискание степени доктора философии (PhD), а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация».

Официальный рецензент:

Заведующий кафедрой фармацевтического анализа
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Сибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия;
14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология
(фармацевтические науки)



Михаил Валерьевич Белоусов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел. 8(3822)53-04-23, 909-823, e-mail: rector@ssmu.ru

