

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Ростовский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н., профессор _____ Шлык С.В.

«___» _____ 2016 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Потаповой Анны Александровны «Нефро- и гепато-защитное действие сухого экстракта из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) и его водорастворимой формы при сочетанных поражениях печени и почек», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Представленная на рецензию диссертационная работа посвящена одной из наиболее актуальных задач современной фармакологии, фармации и биомедицины в целом – созданию новых высокоактивных гепато- и нефропротекторов, обеспечивающих защиту и способствующих восстановлению структуры и функции таких жизненно важных органов, как печень и почки. Структурно-функциональные расстройства, возникающие в этих органах, еще более усугубляющиеся при одновременном их поражении, характерны, в

том числе, для воздействия различных экзо- и эндогенных аверсивных факторов. Во многом повышение эффективности фармакотерапии заболеваний печени и почек определяется широкой распространенностью подобного рода патологии в общей структуре заболеваемости.

Для лечения и профилактики заболеваний печени и почек на сегодня в основном используются растительные средства, содержащие, как правило, широкий спектр биологически активных веществ, далеко не всегда относящихся к категории ксенобиотиков и в силу этого обладающих низкой токсичностью. В том числе к ряду перспективных в плане поиска новых гепато- и нефропротекторов следует отнести фитопрепараты, содержащие флавоноиды, обладающие антиоксидантными свойствами. Обусловлено это тем, что одним из общих патогенетических механизмов, участвующих в поражении и печени, и почек является развитие окислительного стресса с активацией процессов перекисного окисления липидов, истощением резервов эндогенной антиоксидантной системы, что приводит в конечном итоге к нарушению целостности мембран и гибели основных структурно-функциональных элементов соответствующих органов – гепатоцитов и нефроцитов. В связи со спецификой физико-химических свойств флавоноиды на сегодняшний день не применимы в инъекционных лекарственных формах. Однако, создание таковых на основе флавоноидов позволило бы достичь высокой биодоступности соответствующих лекарственных препаратов и обеспечить поступление в организм минимальных количеств действующих веществ при максимальной эффективности их действия.

Таким образом, актуальность рецензируемого диссертационного исследования Потаповой Анны Александровны, посвященного сравнительному анализу гепато- и нефрозащитного потенциала флавоноида байкалина из шлемника байкальского при различных способах введения с целью создания различных форм лекарственных препаратов для лечения сочетанной патологии печени и почек, не вызывает никаких сомнений.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании автором впервые была получена водорастворимая форма сухого экстракта шлемника байкальского (СЭ ШБ) с

использованием 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина (СЭ-2-ГП- β -ЦД) и доказано повышение его растворимости в воде. Потаповой А.А. показано, что оптимальная терапевтическая доза СЭ-2-ГП- β -ЦД в 20 раз ниже, чем при введении СЭ ШБ, но при этом в крови, в печени и почках создаются примерно равнозначные или даже более высокие концентрации байкалина.

Автором установлено, что СЭ ШБ и СЭ-2-ГП- β -ЦД обладают значительным нефро- и гепатопротекторным действием, выраженность которого выше, чем у препаратов сравнения – урокама и легалона. Показано, что и СЭ ШБ, и СЭ-2-ГП- β -ЦД проявляют параллельно выраженное гепато- и нефрозащитное действие на фоне поражения печени и почек цитостатиком циклофосфаном, воздействуя на патогенетические механизмы развития повреждения в обоих органах.

Потаповой А.А. доказано, что урокам, обладая нефрозащитным эффектом, оказывает и гепатозащитное действие (хотя и менее выраженное), а легалону, проявляющему основную гепатозащитную активность, присуще в то же время и действие нефрозащитное. СЭ ШБ и СЭ-2-ГП- β -ЦД обеспечивают наиболее полное восстановление про/антиоксидантного баланса одновременно в обоих изучавшихся органах и схожую по своей выраженности защиту тканей печени и почек, что позволяет рассматривать их как препараты универсального гепатонепфропротекторного класса.

В работе установлено, что антиоксидантный эффект байкалина в липосомальной системе Fe^{2+} -индуцированного ПОЛ сравним с таковым у кверцетина, а мембраностабилизирующее действие – с соответствующим эффектом кверцетина и α -токоферола. Антиоксидантный потенциал байкалина (также, как и кверцетина) проявляется и в условиях *in vivo*.

Научная и практическая значимость исследования

Научная значимость и наиболее важные полученные в представленной на рецензию работе результаты заключаются, прежде всего, в том, что при использовании 2-ГП- β -ЦД автором показано повышение растворимости байкалина в воде, что создает предпосылки для создания гидрофильной лекарственной формы для парентерального использования. Полученные Потаповой

А.А. экспериментальные данные свидетельствуют о том, что восстановление про/антиоксидантного равновесия достигается не только за счет прямого антиоксидантного действия байкалина, но и за счет повышения активности эндогенной антиоксидантной системы, особенно ее глутатионового звена, что является крайне значительным для преодоления окислительного стресса.

Рецензируемая работа интересна как с чисто теоретических, так и, безусловно, практических позиций, поскольку в ней показана возможность создания лекарственных препаратов, способных воздействовать на несколько органов-мишеней и сочетать в себе свойства как гепато-, так и нефропротекторов.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс, а также используются в научно-исследовательской работе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»; кафедрах фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», кафедре клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», кафедре фармакологии ГБОУ ВПО «Воронежская медицинская академия им. Н.Н. Бурденко».

Основные положения работы и ее результаты достаточно полно представлены на всероссийских и международных конференциях.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации

Представленную диссертационную работу отличает высокий методический уровень, отвечающий всем современным требованиям, а объем выполненных исследований вполне достаточен для получения репрезентативных результатов.

Решение поставленных задач осуществлялось с помощью адекватных, современных и информативных методов, позволяющих точно и объективно оценить анализируемые параметры и дать им исчерпывающую интерпрета-

цию. Обработка результатов исследования проведена с использованием адекватных методов статистической обработки данных. Особо следует отметить высокую степень трудоемкости проводившихся исследований.

Все это позволяет считать полученные автором результаты достоверными, а научные положения, выводы диссертационного исследования и предлагаемые рекомендации – вполне обоснованными.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 168 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 56 рисунками и 24 таблицами. Она состоит из введения, обзора литературы (глава 1), главы «Материалы и методы» (глава 2), 5 глав описания результатов экспериментальных исследований и их обсуждения (главы 3 – 7), заключения, выводов и списка литературы, включающего 318 источников, из которых 139 – отечественных и 179 – иностранных, двух приложений.

Раздел «Введение» содержит обоснование актуальности тематики проведенного исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы, реализацию результатов исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию полученных результатов, личный вклад автора.

Задачи, поставленные автором, раскрывают цель исследования, выводы по диссертации соответствуют поставленным задачам и отражают основную суть диссертационной работы.

В главе «Обзор литературы» автором проведен детальный анализ отечественной и зарубежной литературы о причинах и механизмах развития патологии печени и почек, изложены потенциальные перспективы применения шлемника байкальского в качестве гепато- и нефропротектора, а также рассмотрен вопрос об использовании циклодекстринов для повышения водорастворимости лекарственных средств.

Вторая глава содержит подробнейшее, на 18-ти страницах, описание основных материалов и методов исследования, используемых в диссертаци-

онной работе и позволивших провести исследования на высоком доказательном уровне, решив все поставленные задачи.

В главе 3 описаны результаты определения среднелетальных, оптимальных терапевтических доз СЭ ШБ и его водорастворимой формы на моделях поражения почек хлоридом ртути (II) и поражения печени тетрахлорметаном, а также результаты изучения фармакокинетики байкалина у крыс при пероральном и внутрибрюшинном введении СЭХ ШБ и его водорастворимой формы.

Глава 4 посвящена анализу изучения нефропротекторного действия СЭ ШБ при пероральном и СЭ-2-ГП-β-ЦД при внутрибрюшинном введении на модели поражения почек хлоридом ртути (II) у крыс в сравнительном аспекте с действием урокама.

В главе 5 приводится описание результатов сравнительного (с действием легалона) изучения гепатопротекторного действия СЭ ШБ при пероральном и СЭ-2-ГП-β-ЦД при внутрибрюшинном введении на модели поражения печени парацетамолом у крыс.

Глава 6 содержит результаты исследования гепатонепфропротекторного потенциала СЭ ШБ (при пероральном) и СЭ-2-ГП-β-ЦД (при внутрибрюшинном введении) в условиях сочетанного поражения печени и почек циклофосфаном у крыс по сравнению с нефро- и гепатопротекторной активностью урокама и легалона.

В главе 7 изложены результаты анализа антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия байкалина на модельных системах *in vitro* и влияния курсового введения СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД (в терапевтических дозах) на интенсивность ПОЛ *in vivo* и антиоксидантную систему печени и почек у здоровых животных.

Завершает автор представление полученных результатов их обсуждением последовательно и логично в форме резюме по каждой главе и общего заключения, поэтому выводы и практические рекомендации можно считать в полной мере обоснованными.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат оформлен в традиционном стиле согласно нормативным требованиям. Представленные в нем материалы всецело соответствуют и полностью раскрывают содержание диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

С учетом научно-практической ценности полученных автором результатов исследования в области дальнейшего, более масштабного анализа гепато- и нефропротекторных свойств сухого экстракта шлемника байкальского, на наш взгляд, безусловно, необходимо продолжать и развивать.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа А.А. Потаповой «Нефро- и гепатопротекторное действие сухого экстракта из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) и его водорастворимой формы при сочетанных поражениях печени и почек», выполненная под руководством доктора биологических наук, доцента Е.Г. Доркиной и представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной задачи, имеющей большое научно-практическое значение – экспериментальное обоснование гепато- и нефропротекторного действия сухого экстракта из шлемника байкальского, его водорастворимой формы при сочетанных поражениях печени и почек при различных способах введения.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым ВАК Министерства образования и науки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель

достоин присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсуждён на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от «18» февраля 2016 г.)

Профессор кафедры фармакологии и
клинической фармакологии
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ,
д.м.н.

Д. П. Хлопонин

Специальность, по которой защищена
докторская диссертация Д.П. Хлопонина –
14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Подпись профессора кафедры фармакологии
и клинической фармакологии РостГМУ
д.м.н. Д.П. Хлопонина заверяю.

Ученый секретарь ученого Совета
Ростовского государственного
медицинского университета,
профессор

Н.Я. Корганов

ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Телефон: +7 (863) 250-42-00

Факс: +7 (863) 201-43-90

e-mail: okt@rostgmu.ru

сайт: www.rostgmu.ru

Список основных публикаций работников ведущей организации:

1. Влияние церебропротекторных средств на развитие окислительного стресса при экспериментальной ишемии головного мозга у крыс / Ганцгорн Е.В., Колмакова Т.С., Макляков Ю.С., Хлопонин Д.П. // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2013. - Т. 18, № 1. - С. 10-13
2. Патологические основы современной фармакотерапии острой ишемии головного мозга. место ноотропов и антиоксидантов в нейропротекции / Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. // Медицинский вестник Юга России. - 2013.- № 2 (12). - С. 4-12.
3. Оценка действия церебропротекторных средств методом хемилюминесцентного анализа антиоксидантных свойств крови на модели глобальной ишемии головного мозга / Ганцгорн Е.В., Колмакова Т.С., Макляков Ю.С., Хлопонин Д.П. // Биофармацевтический журнал. - 2012. - Т. 4. № 2. - С. 14-20.
4. Роль изменений ряда показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы в клинике и патогенезе хронического гепатита С / Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Алексеева Н.Н. // Фундаментальные исследования. 2012. - № 2-2. - С. 290-293.
5. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование ракурс) / Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т. 10. № 2. - С. 147-152.
6. Современные представления о проблеме гематологических осложнений комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С / Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Мамедова Н.И. // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 5. - С. 502.
7. Роль изменений ряда показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы в клинике и патогенезе хронического гепатита С / Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Алексеева Н.Н. // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 2-2. - С. 290-293.

8. Особенности процессов свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантного статуса у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца / Микашинович З.И., Олемпиева Е.В., Гридасова Р.А., Швецов А.А. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2010. - № 3-4. - С. 131-135.

9. Побочные эффекты комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С и способы их коррекции /Амбалов Ю.М., Донцов Д.В.// Медицинский вестник Юга России. - 2011. - № 3. С. 59-61.

10. Клинико-патогенетическое значение специфической жировой дистрофии печени у больных хроническим гепатитом С // Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Цыганков М.В., Романова Е.Б. // Фундаментальные исследования. – 2011. - № 9-1.- С. 62-66.