

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Потаповой Анны Александровны «Нефро- и гепатозащитное действие сухого экстракта из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) и его водорастворимой формы при сочетанных поражениях печени и почек», представленной 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

Актуальность темы исследования

В связи с достаточно высокой частотой возникновения сочетанных поражений печени и почек актуальной задачей является поиск и создание новых эффективных средств, обладающих нефро- и гепатозащитной активностью. Вследствие общности патогенетических механизмов повреждения печени и почек, связанных с усилением окислительного стресса, перспективными в этом плане являются соединения, обладающие собственным антиоксидантным действием, а также те, которые стимулируют эндогенную систему антиоксидантной защиты. К таким веществам относятся природные флавоноиды, получаемые из лекарственного растительного сырья. Помимо влияния на основные звенья патогенеза токсических поражений печени и почек, к их преимуществам относятся высокая эффективность, относительная безопасность, низкая токсичность. Большое количество флавоноидов было выделено из корней шлемника байкальского, из которых наиболее активным является байкалин. Он обладает широким спектром фармакологической активности, но низкая растворимость в воде значительно снижает его биодоступность и возможность использования в клинике. Поэтому следует считать актуальной целью исследования - экспериментальное изучение гепатонепрозоащитной эффективности сухого

экстракта из шлемника байкальского и его водорастворимой формы при сочетанных поражениях печени и почек.

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

Для диссертационной работы Потаповой А.А. выбраны современные методы сбора и обработки данных. Результаты исследования получены на достаточном количестве экспериментальных животных. Методы изучения гепато- и нефропротекторного действия сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы соответствуют Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Все основные положения диссертационной работы аргументированы и достаточно обоснованы для дальнейшего доклинического изучения нефро- и гепатопротекторного действия сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы. Выверенные материалы таблиц и построенные диаграммы достоверны и не вызывают сомнений. Для анализа результатов использованы адекватные современные методы математической статистики.

Степень достоверности и новизна исследования, полученных результатов

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментальных исследований, проведенных на 2-х видах животных с использованием современных методов, высокотехнологического оборудования, параметрических и непараметрических критериев статистической обработки данных. Полученные в исследовании Потаповой А.А. результаты и выводы обладают научной новизной: было выявлено, что как сухой экстракт шлемника байкальского, так и его водорастворимая форма проявляют выраженное гепато- и нефрозащитное действие, воздействуя на патогенетические механизмы поражения в обоих органах. В работе убедительно доказано, что

сухой экстракт шлемника байкальского и его водорастворимая форма обеспечивают восстановление про-антиоксидантного равновесия одновременно в обоих органах и обладают выраженным нефро- и гепатозащитным действием, что позволяет рассматривать их как перспективные гепатонепротекторы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В работе показано повышение растворимости байкалина с использованием 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, что делает возможным создание растворимой лекарственной формы для парентерального введения. Потаповой А.А. проведен системный анализ нефро- и гепатопротекторных свойств сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы на нескольких моделях поражения печени и почек, выявлен один из вероятных механизмов действия байкалина. Представленные в диссертации научные положения и результаты работы внедрены в учебный процесс, используются в научной 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 «Воронежского медицинского университета им. Н.Н. Бурденко».

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, иллюстрирована 56 рисунками и 24 таблицами. Диссертация состоит из введения, 7 глав (обзор литературы; материал и методы исследования; результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения,

выводов, списка литературы, включающего 318 источников, из которых 179 – на иностранных языках, а также двух приложений.

Диссертация построена по традиционному типу. Во введении автором обоснована актуальность создания и экспериментального исследования сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы в качестве нефро- и гепатопротекторных средств, четко сформулированы цель, задачи исследования, приведены данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы, методах исследования, внедрении результатов исследования, степени достоверности и апробации результатов, личном вкладе автора; представлены положения, выносимые на защиту.

В 1-й главе изложены современные представления о сочетанных поражениях печени и почек и подходах к их лечению. Проанализированы литературные данные о возможных механизмах действия шлемника байкальского. Приведены существующие на сегодня методы улучшения растворимости лекарственных веществ.

2-я глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования, включая описание и характеристику используемых соединений, экспериментальных животных, а также использованных методов изучения нефро- и гепатопротекторных свойств сухого экстракта шлемника байкальского, его водорастворимой формы и препаратов сравнения.

В 3-й главе автором приведены экспериментальные данные по определению среднелетальных доз, оптимальных терапевтических доз, а также результаты изучения фармакокинетики байкалина при введении сухого экстракта и его водорастворимой формы.

В 4-й и 5-й главах отражены результаты сравнительного изучения нефро- и гепатозащитного действия сухого экстракта шлемника байкальского, его водорастворимой формы и препаратов сравнения на моделях поражения почек хлоридом ртути (II) и поражения печени парацетамолом.

В 6-й главе представлены данные сравнительного изучения гепатонепрозащитного действия сухого экстракта шлемника байкальского, его водорастворимой формы, легалона и урокама при сочетанном поражении печени и почек циклофосфаном. Приведены результаты влияния испытуемых соединений и препаратов сравнения на интенсивность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы печени и почек.

В 7-й главе приводятся результаты изучения возможных механизмов действия сухого экстракта шлемника байкальского. Приведены результаты изучения антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия байкалина в модельных системах *in vitro*. В главе представлены данные о влиянии курсового введения здоровым крысам сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы на перекисное окисление липидов и систему антиоксидантной защиты в печени и почках.

Вопросы к соискателю, возникшие в ходе прочтения диссертации, не уменьшают достоинств работы и носят дискуссионный характер и:

1. Автор не достаточно четко обосновывает выбор препаратов сравнения. С учетом отсутствия исследований эффективности представителей групп гепато- или нефропротекторов, проведенных по критериям доказательной медицины, называть «золотым стандартом» тот или иной препарат группы не корректно. В большей степени это касается урокама.
2. Автор многократно подчеркивает более высокую эффективность изучаемых форм экстракта шлемника относительно препаратов сравнения. Однако необходимо принять во внимание, что для экстрактов шлемника наиболее эффективные дозы подбирались для крыс, в то время как препараты сравнения использовались в единственной дозе, пересчитанной с терапевтических. Поэтому полученные данные могут свидетельствовать только о сопоставимой эффективности, так как увеличение дозы стандартных препаратов могло привести к равенству эффектов.

3. При изучении фармакокинетики байкалина для экстракции образцы органов крыс нарезались на кубики 5х5мм и дважды последовательно заливались экстрагентом. Хотелось бы видеть в диссертации подтверждение достаточной полноты и воспроизводимости экстракции при таком необычном способе подготовки ткани.
4. Убедительным доказательством эффективности органопротекции являются проведенные морфологические исследования. В работе подробно описывается состояние ткани печени и почек интактных, пораженных и «леченных» животных. Но, к сожалению, приведенные в приложении микрофотографии срезов органов не сопровождаются необходимыми пояснениями: масштабом и указателями описываемых элементов, что затрудняет оценку объективности их описания.
5. Диссертация содержит большое количество гистограмм в разных главах. При этом результаты представлены относительно контрольной (патологической) группы при наличии группы интактных животных. Это мешает правильному восприятию данных, т.к. в ряде случаев оценивался «% отклонения». Здоровых от больных?!
6. В работе также имеются опечатки, неудачные стилистические обороты, фактологические ошибки (так, крысы Wistar названы линейными). Присутствует ссылка на учебник, что к научной литературе не относится.

Приведенные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают общей высокой оценки выполненного диссертационного исследования.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
положением о порядке присуждения ученых степеней**

Таким образом, диссертационная работа Потаповой Анны Александровны «Нефро- и гепатозащитное действие сухого экстракта из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) и его водорастворимой формы при сочетанных поражениях печени и почек» является законченной

научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной задачи экспериментального обоснования гепато- и нефропротекторного действия сухого экстракта из шлемника байкальского, его водорастворимой формы при различных способах введения для коррекции сочетанных поражений печени и почек. Работа содержит положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в фармакологии, и отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, а её автор Потапова Анна Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент,
Заведующая кафедрой
фармацевтической химии,
фармакогнозии и организации
фармацевтического дела факультета
фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»
доктор фармацевтических наук,
доцент

Каленикова Елена Игоревна

Тел. +7(495)9329911
e-mail: eikaleni@fbm.msu.ru
Адрес: 119192 Москва, Ломоносовский проспект, д.31, корпус 5

Подпись д.ф.н., доцента Калениковой Е.И. удостоверяю

Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования:

1. Estimation of the linearity of ubidecarenone pharmacokinetics after intravenous administration / Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Belousova M.A., Kharitonova E.V., Tokareva O.G., Kulyak O.Yu, Medvedev O.S.// Pharmaceutical Chemistry Journal. — 2015. — Vol. 48, N 12. — P. 775–776.
2. Intravenous treatment with coenzyme Q10 improves neurological outcome and reduces infarct volume after transient focal brain ischemia in rats / Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Belousova M.A., Kharitonova E.V., Tokareva O.G., Kulyak O.Yu, Medvedev O.S.// Journal of Cardiovascular Pharmacology. — 2015. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000320
3. Редокс-статус и фармакокинетика коэнзима Q10 в плазме крови крысы после его однократного внутривенного введения /Каленикова Е.И., Харитонов Е.В., Городецкая Е.А., Токарева О.Г., Медведев О.С. // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 1. -С. 125-131.
4. Новые антиоксиданты как нейропротекторы при ишемических повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях / Белоусова М.А., Корсакова Е.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014.-Т. 77, № 11. -С. 36-44.
5. Redox status and pharmacokinetics of coenzyme Q 10 in rat plasma after its single intravenous administration / Kalenikova E.I., Kharitonova E.V., Gorodetskaya E.A., Tokareva O.G., Medvedev O.S. // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2014. Vol. 8, N 3. - P. 267-272.
6. Фармакокинетика солюбилизированного CoQ10 в составе препарата Кудесан при парентеральных путях введения / Харитонов Е.В., Каленикова И.Е., Городецкая Е.А., Медведев О.С. // Сибирское медицинское обозрение.- 2013.- Т. 84, № 6. - С. 26-29.