

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Ректор ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор \_\_\_\_\_ И.В. Отвагин  
«\_\_\_\_\_» 2016 г.

## **ОТЗЫВ**

ведущей организации – ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России) о научно-практической значимости диссертации Музалевской Екатерины Николаевны «Экспериментальное обоснование применения масла семян амаранта для коррекции осложнений, вызываемых изониазидом», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки.** Диссертационная работа Музалевской Е.Н. представляет собой приоритетное научное исследование в области экспериментальной фармакологии, посвященное поиску новых лекарственных средств, содержащих вещества природного происхождения, для оптимизации фармакотерапии туберкулеза и коррекции осложнений, индуцированных противотуберкулезными препаратами.

Трудность излечения больных туберкулезом в современных условиях определяется как сложностью подбора режима антибактериальной терапии в связи с распространением лекарственно-устойчивых форм микобактерий туберкулеза, так и неблагоприятным профилем переносимости противотуберкулезных препаратов, о чем свидетельствует высокая частота нежелательных побочных реакций. Увеличение роли медикаментозных осложнений и недостаточная теоретическая разработка вопросов их своевременной коррекции определяет актуальность представленной темы диссертационного исследования. Актуальность рецензируемой работы обусловлена необходимостью дальнейшего поиска лекарственных средств, обладающих высоким профилем безопасности и оказывающих направленное влияние на критические звенья патогенеза осложнений фармакотерапии туберкулеза.

Диссертация выполнена в соответствии с перспективным планом НИР фармацевтического факультета Воронежского государственного университета и является продолжением цикла исследований по изучению возможности разработки и применения лекарственных препаратов, содержащих масло семян амаранта.

**Новизна и значимость для науки и практики проведенных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Новизна и практическая значимость диссертационной работы Музалевской Е.Н. заключается в том, что в ней дано экспериментальное обоснование возможности применения для профилактики и лечения осложнений, индуцированных изониазидом, прессового масла семян амаранта на основе изучения его фармакологических свойств. Так, автором впервые выявлено, что прессовое масло семян амаранта проявляет гепатопротекторные свойства, что может быть использовано для коррекции гепатотоксического действия ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств. Приоритет научной новизны полученных данных подтвержден и защищен Патентом РФ № 2526172.

Впервые доказано, что при моделировании токсического повреждения печени тетрахлорметаном и изониазидом, введение прессового масла семян амаранта с профилактической и лечебной целью повышает выживаемость животных, снижает маркеры цитолиза и холестаза, тормозит процессы липопероксидации, нормализует липидный обмен, уменьшает выраженность нарушений функциональной активности сердца и процессов пищеварения, улучшает общее состояние животных. При этом эффективность прессового масла семян амаранта сопоставима с действием эссенциальных фосфолипидов, включенных в стандарт медицинской помощи больным туберкулезом. Потенциальными преимуществами прессового масла семян амаранта являются доказанная автором низкая токсичность (IV класс токсичности) в сочетании с широким спектром фармакологической активности и доступной сырьевой базой.

На основании проведенных исследований автором впервые обоснована возможность использования прессового масла семян амаранта для профилактики и коррекции лекарственно-индуцированных поражений печени, снижения выраженности нейровегетативных и метаболических нарушений при химиотерапии изониазидом, поданы заявки на выдачу Патентов РФ (Заявка на выдачу Патента РФ № 2015134660 «Способ профилактики осложнений, индуцированных изониазидом», Заявка на выдачу Патента РФ № 2015134657 «Способ коррекции гепатотоксических реакций, индуцированных изониазидом»). Важным представляется тот факт, что при участии автора предложены и апробированы для проведения доклинических исследований простые и имеющие высокий уровень воспроизведимости «Способ выявления психотропной активности лекарственных и нелекарственных веществ» (Патент РФ № 2506649) и «Способ мониторирования микрососудов брыжейки у лабораторных животных с помощью биомикроскопии» (Патент РФ №2555136), что, несомненно, имеет большое практическое значение. В частности, использование модели эвристических решений впервые позволило докторанту доказать способность прессового масла семян амаранта достоверно уменьшать выраженность у животных психо-эмоциональных нарушений, вызванных введением тетрахлорметана и изониазида.

Значимость для науки и практики полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку впервые выявленные автором протекторные (гепато-, мембрано- и ангиопротекторное) свойства открывают перспективу для дальнейших исследований по разработке и доклиническому изучению лекарственных средств, содержащих масло семян амаранта. На примере коррекции осложнений, вызываемых изониазидом, предложен и экспериментально обоснован методический подход оптимизации фармакотерапии туберкулеза и коррекции осложнений, индуцированных противотуберкулезными препаратами; установлена оптимальная терапевтическая доза прессового масла семян амаранта.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты диссертационной работы Музалевской Е.Н. могут быть рекомендованы для включения в учебные материалы дисциплин «Фармакогнозия» и «Фармацевтическая химия» с целью расширения знаний обучающихся об источнике биологически активных веществ природного происхождения - жирном масле, получаемом из семян амаранта. Данные о ранее неизвестных фармакологических свойствах масла семян амаранта, а именно, о наличии гепатопротекторного и мембранопротекторного действия, могут быть использованы в учебном процессе кафедр фармакологии медицинских и фармацевтических ВУЗов в разделе «Средства, влияющие на функции органов пищеварения».

Изучение микроциркуляторных процессов брыжейки тонкой кишки подопытных животных может явиться обоснованием возможности использования данной методики в скрининговых исследованиях потенциальных гепатопротекторов, а предложенный «Способ мониторирования микрососудов брыжейки у лабораторных животных с помощью биомикроскопии» (Патент РФ №2555136), целесообразно использовать в научно-исследовательской деятельности при проведении направленного поиска фармакологических веществ, влияющих на микроциркуляторные процессы. «Способ выявления психотропной активности лекарственных и нелекарственных веществ» (Патент РФ №2506649) может быть использован в научных исследованиях для выявления психотропного воздействия изучаемых веществ, а также неожиданных, в том числе нежелательных эффектов тестируемых соединений.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений.** Все исследования выполнены методически правильно в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Для доказательства гепатопротекторного действия, которому в работе уделено основное внимание, Музалевская Е.Н. исследовала широкий спектр объективных показателей на клеточном, органном и организменном уровнях. В работе применены как общепринятые (физиологические, лабораторные, биохимические, морфологические,

гистохимические) методы исследования, так и оригинальные, впервые предложенные методики.

Эксперименты выполнены на достаточном количестве животных (белых аутбредных крысах и мышах, всего 829 особей), что позволило корректно провести математическую обработку полученных первичных данных и выявить статистически значимые изменения. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современного пакета статистических программ для персонального компьютера. Поставленные задачи полностью решены. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логично вытекают из проведенных исследований, что позволяет считать их обоснованными.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению.** Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, устанавливаемыми Министерством образования и науки Российской Федерации. Объем рукописи диссертации составляет 212 страниц. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 22 рисунками (дополнительно 13 таблиц и 4 рисунка представлены в приложениях).

Положения, выносимые на защиту, доказаны и обоснованы в 3 главах собственных исследований, соотносятся с целью, задачами и выводами по результатам исследования. Основные разделы диссертации полностью согласуются с целью и задачами исследования. Положительно оценивая диссертационное исследование в целом, следует отметить полноту и смысловую завершенность представленной работы.

В главе 1 «Обзор литературы» (стр. 13-40) освещена проблема безопасности фармакотерапии туберкулеза, представлена структура вызываемых изониазидом осложнений, проведен критический анализ современных подходов к коррекции осложнений фармакотерапии у больных туберкулезом. В итоге докторантом сделан вывод о необходимости поиска новых средств, оказывающих направленное влияние на критические звенья патогенеза осложнений фармакотерапии туберкулеза. На основании имеющихся данных литературы автором аргументировано обоснована перспективность изучения масла семян амаранта с целью коррекции осложнений химиотерапии туберкулеза.

В главе 2 (стр. 41-61), посвященной описанию материалов и методов исследования, даны исчерпывающие сведения о примененных автором методиках исследования, а также изучаемом объекте, препарате сравнения, лабораторных животных. Приведенные в работе сведения о способах обезболивания, иммобилизации, забора крови и декапитации животных дают основания полагать, что исследование выполнено с соблюдением всех норм и правил по гуманному обращению с экспериментальными животными. Используемые оборудование и методики современны, их набор является вполне адекватным для решения поставленных задач.

В главе 3 (стр. 62-76) приведены результаты оценки острой токсичности, свидетельствующие, что прессовое масло семян амаранта является малотоксичным (IV класс токсичности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76). При изучении специфической активности выявлено гепатопротекторное и мембранопротекторное действие, определена оптимальная терапевтическая доза – 600 мг/кг. В главе 4 (стр. 77-129) представлены результаты комплексного изучения гепатопротекторной активности прессового масла семян амаранта на модели острого токсического гепатита, вызываемого тетрахлорметаном. В главе 5 (стр. 131-175) представлены данные изучения эффективности прессового масла семян амаранта при коррекции осложнений, индуцированных изониазидом.

В результате проведенных исследований автором доказано, что введение прессового масла семян амаранта в дозе 600 мг/кг, предупреждает возникновение судорог, нарушения функциональной активности сердца и гибель животных, значительно уменьшает выраженность патологических изменений со стороны центральной и периферической нервной системы, способствует нормализации функции пищеварения и клинического состояния животных. При поражении печени, вызываемом изониазидом, прессовое масло семян амаранта снижает степень выраженности синдрома цитолиза (активность АлАТ через 1 час после введения изониазида ниже контроля на 33%), способствуя полной нормализации активности аминотрансфераз на 14 сутки (активность АсАТ ниже контроля на 27%), обеспечивает уменьшение выраженности некробиотических процессов и восстановление гистоархитектоники печени, тормозит процессы липопероксидации (снижает концентрацию ТБК-активных продуктов на 15-19%), нормализует липидный обмен (снижает содержание общего холестерина на 22-35%), и по эффективности сопоставимо с действием препарата эссенциальных фосфолипидов.

Интересным с научной и практической точки зрения является исследование влияния прессового масла семян амаранта на состояние микроциркуляторного русла брыжейки крыс при интоксикации изониазидом, свидетельствующие о важной роли в патогенезе интоксикации изониазидом изменений региональной микроциркуляции. Выявленные ангиопротекторные свойства наряду с доказанной гепатопротекторной и мембранопротекторной активностью позволяют предположить перспективность использования прессового масла семян амаранта для оптимизации способа коррекции нарушений, индуцированных изониазидом.

В главе 6 «Обсуждении результатов» (стр. 178-188) нашли отражение все разделы научных исследований с критическим анализом полученных результатов. Представленные в работе выводы и рекомендации обоснованы, стиль их изложения доказателен.

Список литературы составлен и оформлен согласно действующим требованиям к оформлению библиографических записей, включает 212 источников, из них 37 на иностранных языках. Среди цитируемых источников преобладают современные научные работы последних лет. В приложения (стр.

213-224) автором вынесен достаточно большой объем фактических данных, представленных в виде таблиц и рисунков, также наглядно иллюстрирующих обоснованность научных положений, выводов и заключений.

**Соответствие автореферата основным положениям диссертации.** Автореферат оформлен в соответствии с установленными требованиями и раскрывает основное содержание диссертационной работы. Изложение результатов исследования построено в логической последовательности соответственно главам диссертации. Наличие иллюстративного материала (таблиц, цветных диаграмм и микрофотографий – всего 11 объектов), облегчает восприятие фактических данных.

**Публикации и аprobация результатов исследования.** Основные результаты диссертации достаточно полно опубликованы в 20 печатных работах, в том числе, 7 - в рецензируемых изданиях по профилю специальности, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Также результаты исследования достаточно полно были представлены на научных конференциях. Приоритет научной новизны и практическая значимость подтверждены и защищены 3 Патентами РФ на изобретение.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения и результаты проведенного диссертационного исследования соответствуют специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология – пункту 1 «Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний», пункту 5 «Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности фармакологических веществ – токсикологические исследования, включающие изучение токсичности потенциальных лекарственных препаратов и их готовых лекарственных форм в условиях острых и хронических экспериментов на животных, а также оценку возможных специфических видов токсичности и проявление нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность)».

**Замечания и вопросы по диссертационной работе.** Принципиальных возражений диссертационная работа не вызывает. Однако в ней встречается ряд опечаток и не совсем удачных стилистических оборотов, что, безусловно, не умаляет общего положительного мнения о диссертации.

Вопросы к соискателю, возникшие в ходе прочтения диссертации, носят дискуссионный характер и в целом не влияют на общую положительную оценку работы и ее достоинства:

1. Выявленные протективные свойства масла семян амаранта обусловлены его кумулятивным действием или связаны с каким-то конкретным соединением (соединениями), содержащимся в масле?
2. Почему в качестве препарата сравнения выбран только лекарственный препарат фосфолипидных гепатопротекторов, и не проведено сравнение с биофлавоноидными гепатопротекторами (например, препараты расторопши)?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное позволяет заключить, что по актуальности темы, научной новизне и задачам, использованным методам, глубине проведенных исследований, полученным результатам и их научно-практической значимости диссертация Музалевской Екатерины Николаевны «Экспериментальное обоснование применения масла семян амаранта для коррекции осложнений, вызываемых изониазидом» является научно-квалификационной работой и представляет собой законченное и самостоятельное исследование, содержащее решение актуальной задачи поиска и разработки новых лекарственных средств, содержащих вещества природного происхождения с целью оптимизации лечения и профилактики лекарственно-индукционных поражений печени у больных туберкулезом легких, получающих специфическую химиотерапию, имеющей важное теоретическое и практическое значение для фармакологии и клинической фармакологии, фтизиатрии, гастроэнтерологии и других направлений клинической медицины.

Представленная работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, а Музалевская Е.Н. заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол №10 от 25 февраля 2016 г.).

Заведующий кафедрой фармакологии  
ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
д.м.н., профессор

В.Е. Новиков

214019, Россия, Смоленская область, г. Смоленск, улица Крупской, дом 28.  
тел.:+7 (4812) 55-02-75; E-mail: adm@smolgm.ru

## **Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования**

1. Новиков В.Е. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 2. – С. 28-35.
2. Новиков В.Е. Влияние нового производного триазиноиндола на функциональное состояние ЦНС животных в условиях нормоксии и гипоксии / В.Е. Новиков, В.В. Дикманов, В.В. Марышева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т.: 75. – № 9. – С. 7-10.
3. Климкина Е.И. Влияние нового производного оксициридиана на развитие токсического гепатита / Е.И. Климкина // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2014. – №4. – С. 54-60.
4. Изучение фармакологической активности полифенольных соединений в условиях алкогольной интоксикации / А.В. Крикова, В.Е. Новиков, А.С. Новиков, Э.Ф. Степанова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 5. – С. 70-73.
5. Петухова Н.Ф. Влияние кобазола на функцию ЦНС при острой гипобарической гипоксии / Н.Ф. Петухова, В.Е. Новиков // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – № 4. – С. 90-92.