

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 по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования.

Для профилактики и лечения различных заболеваний печени и почек часто используются средства растительного происхождения, содержащие биологически активные вещества, в том числе флавоноиды, обладающие антиоксидантными свойствами. Это обусловлено тем, что одним из основных механизмов патогенеза многих заболеваний является оксидативный стресс, приводящий к нарушению функции и структуры клеток, а флавоноиды способны снизить его выраженность, обеспечив тем самым функцию защиты органов. Многие растения содержат биологически активные вещества с антиоксидантными свойствами. Большое количество подобных веществ было выделено из корней шлемника байкальского, наиболее активным из которых является байкалин. Он обладает широким спектром фармакологической активности, проявляет выраженное органопротекторное действие, имеет хороший профиль переносимости и безопасности. Однако ввиду плохой растворимости в воде и низкой биодоступности при пероральном приеме, его использование в клинике ограничено. Повысить биодоступность действующих веществ и увеличить их эффективность позволяет водорастворимая лекарственная форма, применение которой является весьма перспективным. Диссертационная работа Потаповой А.А. посвящена изучению в сравнительном аспекте гепато- и нефропротекторного действия флавоноида байкалина из корней шлемника байкальского при различных способах введения, поэтому актуальность темы исследования не вызывает сомнения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации Потаповой А.А. обеспечена методологически и методически правильным соотношением цели, задач исследования и путей их реализации, достаточным объемом экспериментальных данных, адекватно использованными методами статистической обработки результатов, четким представлением их в виде таблиц и диаграмм. Выводы и практические рекомендации корректны, соответствуют цели и задачам исследования и отражают фактические результаты проведенной диссертантом экспериментальной работы. Достоверность полученных результатов, а также положений и выводов диссертационной работы не вызывают сомнения.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

В работе Потаповой А.А. впервые получена водорастворимая форма сухого экстракта шлемника байкальского с использованием 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, при этом выраженность ее нефро- и гепатопротекторного действия равна или даже превышает действие сухого экстракта, но при этом оптимальная терапевтическая доза снижается в 20 раз, а в крови, печени и почках создаются примерно равные или даже более высокие концентрации байкалина. Автором установлено, что сухой экстракт шлемника байкальского и его водорастворимая форма обладают выраженным нефро- и гепатопротекторным действием, эффективность которого выше, чем препаратов сравнения. Установлено, что испытуемые вещества одновременно проявляют выраженное гепато- и нефропротекторный эффект на фоне введения цитостатика циклофосфана, воздействуя на патогенетические механизмы развития патологического процесса. Они обеспечивают наиболее полное восстановление про-антиоксидантного равновесия одновременно в как печени, так и в почках, оказывают более выраженное гепатопротекторное действие, чем препарат

сравнения – урокам и более выраженное нефропротекторное действие, чем препарат сравнения – легалон, что позволяет судить о наличии у исследуемых веществ гепатонепропротекторного действия. Первостепенным в механизме этого действия является восстановление про-антиоксидантного равновесия. Установлено, что антиоксидантное действие байкалина в липосомальной системе Fe^{2+} -индуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ) сравнимо с действием эталонного вещества – кверцетина, а мембраностабилизирующее действие – с кверцетином и α -токоферолом. Антиоксидантное действие байкалина, так же, как и кверцетина, проявляется и *in vivo*.

Таким образом, выполненные исследования оригинальны, а полученные результаты характеризуются научной новизной.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики.

Научная новизна полученных результатов определяет значимость работы для теории и практики. Несомненно, интерес представляет повышение растворимости байкалина в воде при использовании 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина, что делает возможным создание растворимой лекарственной формы для парентерального введения.

В связи с выявленной гепато- и нефропротекторной активностью байкалина показана возможность создания препаратов, которые имели бы несколько органов-мишеней.

Материалы диссертационной 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 Волгоградского государственного медицинского университета, кафедре клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом

ДПО Ставропольского государственного медицинского университета, кафедре фармакологии Воронежского медицинского университета им. Н.Н. Бурденко».

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа Потаповой А.А. имеет традиционную структуру, изложена на 168 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 56 рисунками. 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 139 на русском языке и 179 на иностранных языках, двух приложений А и Б.

Во введении автор подчеркивает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, приводит данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, внедрении и апробации результатов исследования, указывает положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен анализ отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной сочетанным поражениям печени и почек, а также основным принципам их лечения. Приводятся литературные данные по применению шлемника байкальского, о его антиоксидантных, мембраностабилизирующих и противовоспалительных свойствах. Проанализированы методы, используемые для улучшения водорастворимости лекарственных средств.

Во второй главе диссертации приведено описание материалов и методов исследования. Представлена характеристика объектов исследования, в частности сухого экстракта шлемника байкальского, его водорастворимой формы с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином, препаратов сравнения (легалона и урокама), описаны методы качественного анализа. Представлены данные о лабораторных животных, на которых проводилось исследование. Также подробно описаны методики постановки опытов и основных

экспериментальных серий, оценки ПОЛ, патоморфологических исследований, изучение антиоксидантной активности и мембраностабилизирующего действия байкалина в модельной системе. Количество включенных в анализ данных явилось достаточным, чтобы получить соответствующие результаты, достоверность которых была подтверждена необходимыми статистическими методами, которые также были представлены автором.

В главах 3-7, излагаются результаты собственных исследований.

В третьей главе представлены данные по определению среднелетальных, оптимальных терапевтических доз сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы, приведено изучение фармакокинетики байкалина.

В четвертой главе описаны результаты изучения нефропротекторного действия исследуемых веществ на модели поражения почек хлоридом ртути (II).

В пятой главе описаны результаты изучения гепатопротекторного действия исследуемых веществ на модели поражения печени парацетамолом.

В шестой главе приводятся данные сравнительного изучения гепато- и нефропротекторного действия исследуемых веществ и препаратов сравнения при сочетанном поражении печени и почек циклофосфаном.

Седьмая глава посвящена изложению результатов изучения антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия байкалина на модельных системах *in vitro*, а также влияние курсового введения сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы на морфофункциональное состояние, интенсивность ПОЛ *in vivo* и антиоксидантную систему печени и почек у здоровых животных.

В конце каждой из этих глав приводится заключение с обсуждением полученных результатов в сравнении с данными литературы.

Выводы диссертационной работы соответствуют ее названию, целям и задачам. Они также адекватны тем материалам и методам, которые использовал диссертант в своем исследовании.

Практические рекомендации сформулированы лаконично и конкретно, вытекают из результатов исследований, полученных автором и носят перспективный прикладной характер.

В целом, структура работы и последовательность проведения исследования имеет логичный характер, для каждой поставленной задачи найдено эффективное решение.

Публикации по теме диссертации.

Результаты диссертационного исследования, опубликованные в научных изданиях, и автореферат отражают основные положения диссертации и характеризуют законченность и научную оригинальность работы. По материалам диссертации в центральной и региональной печати опубликовано 15 работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований. Опубликованные работы в полной мере отражают структуру, содержание, выводы и рекомендации диссертации. Результаты диссертационного исследования также апробированы в профильных конференциях.

Замечания, вопросы и предложения по содержанию и оформлению диссертации.

В ходе ознакомления с работой принципиальных замечаний не возникло. Однако хотелось бы получить ответ на следующий вопрос:

– Почему исследованные Вами субстанции вызывали у здоровых животных повышение содержания глутатиона, восстановленного в печени, а в почках такого эффекта не наблюдалось?

Заданный вопрос носит дискуссионный характер и не снижает общего положительного мнения о диссертационной работе.

Заключение

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 завершенным научным исследованием, в результате которого экспериментально обосновано гепато- и нефропротекторное действие сухого экстракта из шлемника байкальского, его водорастворимой формы при сочетанных поражениях печени и почек и при различных способах введения. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования. По практической, теоретической значимости работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

профессор кафедры терапии и эндокринологии ФУВ

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России

400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д.1

тел.: +7 (8442) 53-23-38

факс: +7 (8442) 97-42-53, 97-42-51

e-mail: post@volgmed.ru

Официальный сайт: www.volgmed.ru

доктор медицинских наук по специальности

14.03.06 - фармакология,

клиническая фармакология

Сабанов Алексей Валерьевич

Подпись профессора, д.м.н. Сабанова А.В. заверяю:

Основные публикации, близкие тематике диссертационного исследования:

1. Территориальный регистр сахарного диабета в Волгоградской области за 2006-2010 гг / Сабанов А.В., Горбаткова И.В., Дьяченко Т.С., Бердник Е.Ю.// Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2011.- № 1.- С. 60-62.
2. Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению лекарственных средств при сахарном диабете типа 2 / Сабанов А.В., Барыкина И.Н. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2011. - № 1.- С. 13-19.
3. Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации (аналитический обзор с элементами фармакоэкономического анализа) / Недогода С.В., Сабанов А.В., Барыкина И.Н. // Эффективная фармакотерапия. - 2012. - № 51.- С. 4-11.
4. Comparative pharmacoeconomic analysis of two metformin formulations in patients with diabetes mellitus type-2 and ischemic heart disease / A.V. Sabanov, N.V. Matveev, Ashikhmin Y. // Value in Health. – 2013. Vol.16., Issue 3. – P. A275 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.03.1425>