

## **Отзыв**

официального оппонента на диссертационную работу  
Дутовой Светланы Вячеславовны  
«Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуотропного действия  
извлечений из сырья эфирномасличных растений», представленную на  
соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности  
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертация Дутовой Светланы Вячеславовны посвящена решению актуальной проблемы современной фармакологии: поиску источников новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики иммунодефицитов, распространенность которых в последние годы растет как в России, так и за рубежом. Современные исследования свидетельствуют о том, что нарушения в иммунной системе лежат не только в основе хронизации инфекционных заболеваний и персистенции возбудителей, но и являются основополагающими в патогенезе многих патологических процессов. В связи с этим, включение в схему их фармакотерапии иммунокорректоров и иммуномодуляторов будет способствовать быстрому и эффективному излечению. Эффективность используемых в настоящее время иммуотропных препаратов часто оказывается недостаточной, точные механизмы их действия изучены не полно, что обуславливает сложности в определении показаний к их применению. Всё это диктует необходимость целенаправленного поиска новых источников иммунокорректоров и иммуностимуляторов, что, несомненно, возможно среди эфирномасличных растений сибирской флоры. Особенно актуальна разработка оригинальных отечественных иммуотропных препаратов в современных условиях необходимости обеспечения импортозамещения лекарственных средств.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Дутовой Светланы Вячеславовны на тему «Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуотропного действия извлечений из сырья эфирномасличных растений», посвященная изучению фармакологического действия и фармацевтических характеристик лекарственных эфирномасличных растений

– источников иммуностропных препаратов – представляется несомненно актуальной и представляет научный и практический интерес.

### **Новизна проведенных исследований и полученных результатов.**

Проведенное в сравнении с официальным иммуностимулятором растительного происхождения (настойкой эхинацеи) исследование позволило автору работы впервые получить данные об иммуностимулирующих и противомикробных свойствах комплексов биологически активных соединений шести видов эфирномасличных растений сибирской флоры, не используемых в настоящее время в медицинской практике.

Светланой Вячеславовной впервые описано иммуностимулирующее и иммунокорригирующее действие извлечений из сырья *Coluria geoides* (*Rosaceae*) в отношении фагоцитарной активности нейтрофилов, гуморального и клеточного иммунного ответа, основанное на результатах серии экспериментов *in vivo* и *in vitro*.

На основании полученных диссертантом научных фактов впервые разработана фармацевтическая субстанция, проявившая в условиях экспериментальной стафилококковой инфекции протективное действие на основе противомикробной и иммунокорригирующей активности. Кроме того, автором предложен возможный механизм иммуностропного действия разработанной фармацевтической субстанции. А также на основании результатов изучения острой и хронической токсичности доказана ее безопасность.

Кроме того, в диссертационном исследовании впервые приведен химический состав фенольных соединений растительного сырья *C. geoides* и суммарных извлечений из него. Полученные данные вносят ценный вклад в сведения о биологически активных веществах растений, могут быть использованы для стандартизации лекарственных препаратов на их основе, а также в целях хемосистематики растений. Также впервые в диссертационном исследовании *C. geoides* описана как источник лекарственного растительного сырья, приведены результаты ресурсных и анатомо-морфологических

исследований растения, разработан проект Временной Фармакопейной статьи на сырье.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на данных анализа достаточного объема экспериментальных исследований, проведенных на неинбредных и инбредных половозрелых мышах с использованием современных методов и методических подходов, современного оборудования в соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств. Для изучения иммунокорригирующего действия извлечений была использована классическая модель экспериментального иммунодефицита (введение иммунодепрессанта циклофосфана) и экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции.

Исследование имеет четко спланированный дизайн и состоит из четырех частей: скрининга фармакологической активности извлечений из шести видов эфирномасличных растений, исследования иммуотропного действия наиболее эффективного извлечения, оценки безопасности и возможности использования фармацевтической субстанции при инфекционном процессе, фитохимических исследований и изучения биологических особенностей растения-источника фармацевтической субстанции.

В ходе исследования были применены общенаучные методы научного исследования (метод абстрагирования, наблюдения и сравнения и др.), а также современные экспериментальные методы (иммунофармакологические, токсикологические, фитохимические, оценки растительных ресурсов, популяционной биологии растений).

Все полученные данные подвергнуты тщательной статистической обработке, что подтверждает достоверность полученных данных и выносимых на защиту положений. Выводы основаны на результатах проведенных исследований и логично вытекают из материалов диссертации.

Полученные автором результаты позволили сформулировать практические рекомендации, которые могут быть использованы при разработке новых препаратов из растительного сырья.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом,  
замечания по оформлению**

Диссертация оформлена в традиционном стиле, написана грамотным литературным языком, читается с большим интересом, демонстрирует способность автора к анализу полученных фактов. Материалы диссертации представлены одним томом машинописи объемом 330 печатных листов. Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, семи глав, выводов, списка литературы, включающего 312 отечественных и 95 зарубежных источников. Разделы работы гармонично сбалансированы по объему ее отдельных частей. Работа иллюстрирована 43 рисунками и 76 таблицами.

Во введении автором определена актуальность изучаемой проблемы. Сформулированы цель и задачи исследования. Решение всех задач нашло отражение в основных разделах работы и выводах по результатам проведенных исследований.

Обзор литературы состоит из нескольких разделов. В первом из них представлены современные данные об иммуностропных лекарственных препаратах и возможности использования биологически активных соединений растительного происхождения для их разработки. В следующих разделах описываются источники и фармакологические свойства эфирных масел и их компонентов ароматической структуры, приводятся современные сведения о фенилпропаноидах. Анализируется видовое разнообразие эфирномасличных растений флоры Республики Хакасия, содержащих в качестве компонентов эфирных масле соединения ароматической структуры. Приводятся данные о химическом составе и свойствах некоторых из них.

Вторая глава традиционно посвящена характеристике объектов, материала и описанию методов исследования. Обоснованность и корректность научных положений, сформулированных в диссертации,

подтверждается достаточным количеством проведенных экспериментов. Объектом исследования явились суммарные извлечения из сырья 6 видов эфирномасличных растений. В исследованиях *in vitro* было задействовано 1241 лабораторное животное. Материалом для исследования также являлись образцы крови условно здоровых доноров и больных хроническим гастритом (модель иммунодефицита).

План исследований логично укладывается в 4 этапа, кроме изучения фармакологических свойств суммарных комплексов биологически активных соединений автором подробно изучены химический состав и биологические особенности растения-источника. Таким образом, работа является комплексной. Из второго раздела этой главы следует, что исследование выполнено на современном методическом уровне с использованием широкого спектра лабораторных методов: анализ иммуностропной активности в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, моделирование иммунодефицита и генерализованной стафилококковой инфекции, изучение химического состава растительного сырья и извлечений методами ВЭЖХ и хромато-масс-спектрометрии.

Достоверность результатов основана на использовании различных методов статистического анализа: параметрической и непараметрической статистики, ранговом однофакторном и многофакторном анализах.

Материалы, полученные в работе, представлены в главах 3-6. Полученные экспериментальные данные систематизированы в таблицах, иллюстрированы большим количеством рисунков. Фармакологические свойства извлечений из сырья эфирномасличных растений подробно описаны в сравнении с показателями официального иммуностропного препарата – настойки эхинацеи.

В главе 7 автор работы подробно обсуждает и сопоставляет полученные им результаты с известными данными современной научной литературы.

Разделы диссертации написаны логично, дают практически полный анализ проведенных исследований, каждый подраздел глав завершается обоснованным заключением.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и цели исследования. Все задачи решены, выводы обоснованы, логически вытекают из представленного материала.

Результаты исследования Дутовой С. В. прошли достаточную апробацию, представлены на научных конференциях и в центральной печати в виде 17 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и одной монографии. Всего по теме диссертации опубликовано 56 печатных работ, отражающих основные положения диссертации. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

### **Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики**

Научная значимость результатов заключается в получении новых данных о фармакологических свойствах комплексов биологически активных соединений эфирномасличных растений, содержащих кроме фенольных соединений компоненты эфирных масел ароматической структуры.

Практическая значимость результатов диссертационной работы, заключается в установлении иммуностимулирующего (в отношении фагоцитарной активности, гуморального и клеточного иммунного ответа, синтеза иммуноглобулинов, цитокинпродуцирующей активности лейкоцитов) и иммунокорректирующего (направленного на фагоцитарную активность и пролиферацию антителообразующих клеток) действия извлечений из сырья *C. geoides*. А также в разработке фармацевтической субстанции для получения новых лекарственных препаратов и описании ее возможного механизма действия.

Практическая значимость основных положений диссертации подтверждается возможностью их использования в материалах лекций и практических занятий медицинских высших учебных заведений на кафедрах фармакологии, иммунологии, фармакогнозии для дальнейших научных

исследований в этой области. Основные научные положения и результаты исследования используются в учебном процессе Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова.

Несомненным достоинством работы является комплексный подход к решению проблемы разработки новых лекарственных средств из растительного сырья.

### **Замечания по диссертационной работе**

В целом диссертационная работа оставляет положительное впечатление. Вместе с тем при чтении диссертации возникло несколько замечаний рекомендательного характера. Однако этот недостаток не влияет на общую положительную оценку диссертации.

Кроме того, имеется ряд вопросов, на которые хотелось бы услышать пояснения соискателя:

1. Какова методологическая основа выбора эфирномасличных растений для изучения иммуотропных и противомикробных свойств?
2. Почему для углубленного фармакологического исследования была выбрана только колюрия гравилатовидная, ведь иммуностимулирующее действие было установлено у извлечений из сырья котовника сибирского и черноголовки обыкновенной?

Данные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертация С. В. Дутовой «Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуотропного действия извлечений из сырья эфирномасличных растений», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы, имеющей важное значение для научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология – разработки новых лекарственных средств с иммуотропными и противомикробными свойствами, что вносит

существенный вклад в медицину и способствует дальнейшему развитию научных исследований в этой области.

Учитывая актуальность, высокий методический уровень работы, объем проведенных исследований, новизну, теоретическую и практическую значимость результатов исследования, считаю, что диссертационная работа соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Дутова Светлана Вячеславовна заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

06.05.2016 г.

Доктор фармацевтических наук по специальности  
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, доцент,  
заведующая кафедрой управления и экономики фармации  
государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего профессионального образования  
"Смоленский государственный медицинский университет"  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

А. В. Крикова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 214019 г. Смоленск, ул. Крупской, 28, (4812) 64-39-57, [anna.krikova@mail.ru](mailto:anna.krikova@mail.ru)

## Публикации, близкие тематике диссертационного исследования

1. Крикова, А. В. 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. – Т. 10. – № 5. – С.70-73.
2. Крикова, А. В. Влияние диосмина и гесперидина на морфо-функциональное состояние миокарда крыс при остром стрессорном воздействии / А. В. Крикова, В. Е. Новиков, А. С. Новиков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 23. – № 3. – С.61-64.
3. Крикова, А. В. Антигипоксическая активность диосмина и гесперидина в условиях стресса / А. В. Крикова // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2011. – № 4. – С.109-112.
4. Крикова, А. В. Стресспротекторные свойства синтетических и растительных антиоксидантов / А. В. Крикова, В. Е. Новиков, Н. О. Крюкова, С. Д. Леонов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 9. – С.40-44.
5. Крикова, А. В. Биоимпедансометрическая оценка повреждения миокарда различными экзогенными факторами / А. В. Крикова, В. Е. Новиков, А. С. Новиков // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2011. – № 1. – С.16-18.
6. Крикова, А. В. Анализ фармакотерапии аллергических заболеваний в поликлинических условиях (на примере г. Смоленска) / А. В. Крикова, М. С. Осташук // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2012. – № 3. – Т. 11. – С.85-88.
7. Крикова, А. В. Проблема рационального и эффективного использования антигистаминных препаратов в фармакотерапии аллергических заболеваний у детей / А. В. Крикова, Т. Г. Авдеева, М. С. Осташук // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация – 2012. – Т. 18. – № 10-4 (129).– С.109-113.
8. Крикова, А. В. Анализ фармацевтического рынка антигистаминных лекарственных средств в промышленном городе центрального региона России (на примере Смоленска) / А. В. Крикова, М. С. Осташук, Т. Г. Авдеева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 24. – № 25 (168).– С.217-221.
9. Осташук, М. С. Использование антигистаминных препаратов у детей в амбулаторных условиях / М. С. Осташук, А. В. Крикова, В. В. Рафальский, Т. Г. Авдеева // Актуальные проблемы фармацевтической науки и практики: Материалы... - Владикавказ, 2013.-С.98-103.
10. Крикова, А. В. Место доксицилина в терапии инфекций: значение новых лекарственных форм / А. В. Крикова, В. В. Рафальский, Е. В. Довгань / Вестник практического врача. – 2014. – №4. – С.2-3.
11. Авдеева, Т. Г. Анализ российского фармацевтического рынка и врачебных назначений антигистаминных препаратов при аллергических заболеваниях и болезнях органов дыхания у детей в амбулаторных условиях /

Авдеева Т. Г., А. В. Крикова, Н. О. Крюкова, М. С. Осташук // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20. – № 3. – С.9-12.