

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Батишевой Галины Александровны 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», представленную 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 избранной темы диссертации

В клинической практике одновременное поражение печени и почек встречается в токсикологии и онкологии, при назначении гепатотоксичных и нефротоксичных лекарственных препаратов, при фармакотерапии туберкулеза и септических состояний.

Функциональное состояние печени и почек может нарушаться в экологически неблагоприятных условиях внешней среды, ухудшая элиминацию лекарственных средств.

Сочетанное поражение печени и почек существенно ухудшает прогноз течения любого патологического процесса. Одновременное нарушение процессов биотрансформации и элиминации повышает риск побочного действия, требуя индивидуальный подход для проведения лекарственной терапии.

Актуальное значение имеет поиск новых лекарственных средств для фармакологической коррекции токсического поражения печени и почек. Создание новых нефро- и гепатопротекторов в значительной мере связано с использованием антиоксидантных свойств природных соединений, содержащих флавоноиды. В основе их антитоксического эффекта лежит ограничение окислительного стресса, что имеет патогенетическое значение для сохранения целостности клеточных мембран.

Известное растение - шлемник байкальский имеет в своем составе более 60 флавоноидов, среди которых наиболее активным является байкалин. Данное соединение представляет клинический интерес для разработки новых препаратов с нефро- и гепатопротекторным действием.

Важное значение для клинического применения имеет путь введения препарата, определяющий его биодоступность. Физико-химические свойства флавоноидов ограничивают их использование в инъекционных формах. Пероральный прием предполагает использование значительных доз для создания необходимых терапевтических концентраций.

Актуальное значение имеет оценка эффективности применения сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы для разработки новых лекарственных форм флавоноида байкалина, включая различ-

ные способы введения (перорально и парентерально).

Проведение диссертационного исследования, направленного на обоснование гепато- и нефропротекторного действия сухого экстракта шлемника байкальского (СЭ ШБ) и его водорастворимой формы (СЭ-2-ГП-β-ЦД) при сочетанных поражениях печени и почек с учетом различных способов введения, в настоящее время является необходимым и своевременным.

Название работы соответствует поставленной цели.

Задачи исследования сформулированы с учетом изучения фармакокинетики и фармакодинамики флавоноида байкалина при пероральном и внутрибрюшном введении сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы, с оценкой его эффективности и безопасности.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые получена водорастворимая форма сухого экстракта шлемника байкальского (СЭ-2-ГП-β-ЦД), которая имеет в 5 раз более высокую растворимость.

В исследовании установлено, что сухой экстракт шлемника байкальского (СЭ ШБ) и его водорастворимая форма (СЭ-2-ГП-β-ЦД) при пероральном и внутрибрюшном введении оказывают одновременно гепатопротекторное и нефропротекторное действие, эффективность которого выше, чем у препаратов сравнения (легалон и урокам).

В работе установлены особенности фармакокинетики байкалина с определением его концентрации в плазме крови и органах-мишенях (печень, почки).

Доказана возможность высокой концентрации байкалина при введении водорастворимой формы (СЭ-2-ГП-β-ЦД) внутрибрюшинно, по сравнению с пероральным приемом СЭ ШБ. При этом выраженность нефро- и гепатопротекторного действия водорастворимой формы сухого экстракта шлемника байкальского (СЭ-2-ГП-β-ЦД) обеспечивает эффект при снижении оптимальной терапевтической дозы в 20 раз.

В исследовании выявлена тесная связь между состоянием про- и антиоксидантного равновесия, а также нефро-гепатопротекторным действием. Это обусловлено стимулирующим влиянием СЭ ШБ и его водорастворимой формы (СЭ-2-ГП-β-ЦД) на митохондриальное звено.

Антиоксидантное действие байкалина в липосомальной системе Fe^{2+} , индуцированного ИОД, сравнимо с действием кверцетина, а мембраностабилизирующее действие – с кверцитином и α-токоферолом.

Нефро- и гепатопротекторное действие возможно за счет влияния на процессы перекисного окисления в почках и печени при различных способах введения (пероральном и внутрибрюшинном).

Автором доказан гепато- и нефропротекторный эффект СЭ ШБ и его водорастворимой формы (СЭ-2-ГП-β-ЦД) на фоне приема циклофосфана, что подтверждено гистоморфологическими данными.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Полученные данные имеют перспективное значение для разработки новых лекарственных препаратов на основе изученных субстанций и создания растворимой лекарственной формы для парентерального введения.

В результате экспериментального исследования на различных моделях показано гепато- и нефропротекторное действие сухого экстракта шлемника байкальского (СЭ ШБ) и его водорастворимой формы (СЭ-2-ГП-β-ЦД). Установлена возможность влияния на несколько органов-мишеней (почки, печень) при снижении оптимальной терапевтической дозы при внутрибрюшинном введении с сохранением лечебного действия.

Автором выявлена тесная связь между эффективностью протекторного эффекта СЭ ШБ и его водорастворимой формы (СЭ-2-ГП-β-ЦД) за счет прямого антиоксидантного действия байкалина, повышения активности глутатионного звена и восстановления баланса в системе ПОЛ/АОС.

В результате диссертационного исследования получены данные о гепато- и нефропротекторном действии СЭ ШБ и его водорастворимой формы (СЭ-2-ГП-β-ЦД) на фоне приема циклофосфана, что имеет перспективное значение для внедрения в клиническую практику при химиотерапии в онкологии.

Результаты диссертации используются в научной работе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета; кафедрах фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, на кафедре клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов определяется достаточным объемом экспериментальных исследований, с использованием биохимических и функциональных маркеров поражения печени и почек, на классических моделях токсического поражения органов элиминации. В работе использовано высокотехнологичное оборудование, включая ВЭЖХ.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и регрессионного анализа.

Оценка содержания диссертации

Материалы диссертации изложены на 168 страницах машинописного текста, включают введение, 7 глав (обзор литературы: материал и методы исследования; результаты собственных исследований и их обсуждение), заключение, выводы, список литературы, включающий 318 источников, из которых 139 на русском языке и 179 на иностранных языках, двух приложений А и Б.

Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, вытекающие из этого цель и задачи.

В обзоре литературы автор подробно анализирует данные предшествующих исследований отечественных и зарубежных авторов о сочетанных поражениях печени и почек. В обзоре подчеркивается необходимость дальнейшего изучения механизмов развития данной патологии для обоснованного поиска новых лекарственных соединений с нефро- и гепатопротекторным действием.

Во второй главе представлен дизайн исследования, представляющий описание экспериментов, выполненных на 559 белых половозрелых крысах Wistar и 108 белых мышах; с использованием биохимических и функциональных маркеров поражения печени и почек, на классических моделях поражения печени тетрахлорметаном и парацетамолом, на модели поражения почек хлоридом ртути, на фоне сочетанного поражения печени и почек циклофосфаном с выполнением патоморфологического исследования.

Определение показателей фармакокинетики байкалина выполнено методом ВЭЖХ в образцах печени и почек, а также в пробах крови. Механизм действия байкалина изучен с учетом влияния на систему ПОЛ/АОС.

В работе использовано современное оборудование, корреляционный и регрессионный анализ. Критерии статистической обработки данных подтверждают достоверность и объективность полученных результатов.

В третьей главе автор приводит результаты определения среднелетальной и оптимальных терапевтических доз сухого экстракта шлемника байкальского и его водорастворимой формы. Установлено, что эффективные концентрации байкалина в крови и тканях после внутрибрюшинного введения СЭ-2-ГП-β-ЦД достигаются при его применении в значительно меньшей дозе, чем СЭ ШБ при приеме per os.

Кроме того, более медленная элиминация байкалина из крови и печени дает основание автору сделать заключение о наличии пролонгированности действия СЭ-2-ГП-β-ЦД.

Глава четвертая содержит обсуждение полученных результатов по сравнительному изучению нефрозащитного действия сухого экстракта шлемника байкальского, его водорастворимой формы и препарата сравнения урокама на экспериментальной модели поражения почек хлоридом ртути (II).

Глава пятая отражает результаты сравнительного изучения гепатозащитного действия сухого экстракта шлемника байкальского, его водорастворимой формы, а также препарата сравнения легалона при поражении печени парацетамолом.

Глава шестая посвящена оценке нефро- гепатозащитного действия сухого экстракта шлемника байкальского, его водорастворимой формы, по сравнению с легалоном и урокамом, при поражении печени и почек циклофосфаном.

Глава седьмая содержит результаты изучения антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия байкалина и влияния курсового введения

СЭ ШБ и СЭ-2-ГП-β-ЦД здоровым животным на перекисное окисление липидов и систему антиоксидантной защиты в печени и почках.

В заключении автор дает детальный анализ полученных данных и определяет перспективы доклинических исследований для фармакотерапии при одновременном формировании патологического процесса в печени и почках.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными. В исследовании сформулировано 9 выводов, которые соответствуют поставленным в работе 6 задачам, что указывает на значительный объем полученных данных.

Автореферат отражает содержание диссертации, материалы которой опубликованы в 16 печатных работах, из них 7- в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для изложения основных результатов диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет, однако следует отметить необходимость оформления патента на впервые разработанную в диссертационном исследовании водорастворимую форму сухого экстракта шлемника байкальского (СЭ-2-ГП-β-ЦД).

Желательно представить результаты работы в виде монографии, так как автором получены новые данные, важные для доклинических исследований препаратов с сочетанным нефро- и гепатопротекторным действием.

В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) Каковы перспективы разработки лекарственной формы экстракта шлемника байкальского (СЭ-2-ГП-β-ЦД) для продолжения доклинических исследований?
- 2) Какие направления внедрения в клиническую практику можно предположить для растворимой лекарственной формы сухого экстракта шлемника байкальского (СЭ-2-ГП-β-ЦД) помимо онкологии?
- 3) Каковы источники сырья для промышленной разработки препаратов из шлемника байкальского?
- 4) Какова стоимость получения субстанции для растворимой лекарственной формы сухого экстракта шлемника байкальского (СЭ-2-ГП-β-ЦД)?

Предлагаемые вопросы не умаляют достоинства выполненного диссертационного исследования.

Заключение

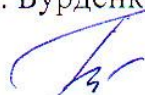
Диссертационная работа Потаповой Анны Александровны «Нефро- и гепатозащитное действие сухого экстракта из шлемника байкальского (SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI) и его водорастворимой формы при сочетанных поражениях печени и почек», является законченной научно-

квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи для научной специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология - оптимизация фармакотерапии одновременного поражения печени и почек, что имеет важное народно-хозяйственное значение и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология,
профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России

Г.А. Батищева



394005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Email: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473) 259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:

Секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук
« 5 » апреля 2017



Л.А.Титова



Сведения об официальном оппоненте

по диссертации 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», на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Ф.И.О. оппонента	Батищева Галина Александровна
Год рождения, гражданство	1959 г, РФ
Учёная степень и отрасль науки, учёное звание	Доктор медицинских наук по специальности Фармакология, клиническая фармакология, профессор
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занимаемая должность	Заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Почтовый индекс, адрес	394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Телефон	+7(473) 265-68-47
Адрес электронной почты	bat13@mail.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Лекарственно-индуцированные поражения печени и вопросы их фармакологической коррекции / М.Н. Сомова, Е.Н. Музалевская, В.А. Николаевский, А.В. Бузлама, Г.А. Батищева и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2013. - Т. 76. - № 9. - С. 38-43. 2. Системные эффекты мелатонина в регуляции физиологических функций организма / Е.Н. Беляева, Г.А. Батищева, Ю.Н. Чернов и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2013. - Т. 12. - № 3. - С. 675-678 3. Гепатиты в клинической практике и их фармакологическая коррекция / Е.Н. Музалевская, В.А. Николаевский, Ю.Н. Чернов, Г.А. Батищева и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2013. Т. 12. - № 2. - С. 537-547. 4. Информационная система для контроля побочного действия лекарственных препаратов / С.Д. Кургалин, Г.А. Батищева, А.В. Максимов и др. / В сборнике: Информатизация процессов формирования открытых систем на основе СУБД, САПР, АСНИ и систем искусственного интеллекта. Министерство образования и науки РФ, Вологодский государственный университет, Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности, ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт межотраслевой информации - федеральный информационно-аналитический центр оборонной промышленности». - 2015. -С. 81-82. 5. Сквален: физиологические и фармакологические свойства / Е.Н. Музалевская, Л.А. Мирошниченко, В.А. Николаевский, И.Б. Ушаков, Ю.Н. Чернов, В.В. Алабовский, Г.А. Батищева и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015. Т. 78. - № 6. - С. 30-36.

Заведующая кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Г.А. Батищева

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой заверяю
Начальник УК ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
« 5 » апреля 2017 г.

С.И. Скоринин

