

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России

д. м. н., профессор

№ _____
На _____ от _____

Игорь Олегович Маринкин

«23» мая 2016 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Дутовой Светланы Вячеславовны «Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуотропного действия извлечений из сырья эфирномасличных растений», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования. Основной задачей экспериментальной фармакологии является разработка новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Одним из актуальных направлений в этой области является поиск новых субстанций для производства иммуотропных лекарственных препаратов. Это связано, в частности, с установлением ведущей роли иммунной системы в патогенезе многих патологических состояний, а также с широким использованием иммуотропных препаратов в схемах фармакотерапии инфекционных заболеваний. В этом плане представляет интерес исследование фармакологических эффектов биологически активных соединений растительного происхождения. Флора Сибири богата лекарственными растениями, большая часть которых до настоящего времени остается недостаточно исследованной и потенциально является уникальной ресурсной базой для поиска новых фармакологически активных и терапевтически значимых фармацевтических субстанций.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа С. В. Дутовой, посвященная изучению иммуотропного действия эфирномасличных растений и разработке фармацевтической субстанции в качестве основы для создания эффективных и безопасных иммуностимуляторов, представляется своевременной и актуальной.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. Автором впервые изучены иммуотропные и противомикробные свойства эфирномасличных растений, не использующихся доселе в медицинской практике. На основе биологически активных соединений колюрии гравилатовидной разработана фармацевтическая субстанция с иммуностимулирующим действием. Автором впервые изучен механизм иммуотропного действия разработанной фармацевтической субстанции. Установлено, что полученная фармацевтическая субстанция по эффективности не уступает, а по некоторым параметрам даже превосходит иммуотропное действие официального иммуностимулятора растительного происхождения - настойки эхинацеи. Впервые определены токсикологические параметры фармацевтической субстанции из сырья колюрии гравилатовидной.

Обоснованность научных положений и выводов. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом материала исследования, использованием высокотехнологичного оборудования и современных методических подходов, адекватных критериев статистической оценки и публикацией данных в рецензируемых журналах.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности. Автор описывает современные возможности разработки иммуотропных лекарственных препаратов из сырья лекарственных растений, приводит факты о возможности использования эфирных масел и их компонентов ароматической структуры в медицинской практике, а также анализирует сведения об эфирномасличных растениях флоры Республики Хакасия. В работе использованы фармакологические и фармацевтические методы исследования. Автором приведены результаты исследования иммуотропной и противомикробной активности извлечений шести видов эфирномасличных растений. Представлены

результаты химического анализа предлагаемой фармацевтической субстанции и растительного сырья-источника, а также фармакогностического изучения ранее мало изученного лекарственного растения – колюрии гравилатовидной. Представлены детализованные результаты изучения с использованием методов *in vivo* и *in vitro* в том числе с использованием иммуноферментного анализа, фармакологической активности двух извлечений из сырья колюрии гравилатовидной. Приведены результаты эффективности извлечения из сырья колюрии гравилатовидной, выбранного в качестве потенциальной фармацевтической субстанции, при экспериментальном инфекционном процессе, а также результаты изучения ее острой и хронической токсичности. Автором приведены результаты сравнительного анализа иммуотропной активности предлагаемой фармацевтической субстанции и других биологически активных соединений растительного происхождения.

Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.

Доказанное иммуностимулирующее, иммунокорректирующее и противомикробное действие разработанной фармацевтической субстанции позволяют рекомендовать ее в качестве основы для создания лекарственных препаратов. Установленная в результате изучения острой и хронической токсичности безопасность субстанции служит основанием для проведения клинических исследований. Выявленные иммуотропные свойства эфирномасличных растений, содержащих в качестве компонентов эфирных масле соединения ароматической структуры, открывают перспективу для дальнейших исследований в этой области. На основании токсикологических исследований субстанция из сырья колюрии гравилатовидной относится к классу малотоксичных веществ.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. На основе изучения химического состава и фармакологической активности фракций биологически активных соединений разработанной

фармацевтической субстанции реализован подход к выделению действующих веществ и стандартизации суммарных извлечений из растительного сырья. Результаты фармакологического скрининга эфирномасличных растений позволяют рекомендовать некоторые из них для дальнейшего доклинического исследования. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы при разработке лекарственных препаратов на основе суммарных извлечений из сырья эфирномасличных растений, а также в научных и прикладных исследованиях по изучению иммуотропного действия биологически активных соединений растительного происхождения. Данные, приведенные в диссертационной работе, могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах фармакологии и фармакогнозии медицинских и фармацевтических ВУЗов.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 56 печатных работ. В том числе 17 научных статей – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования материалов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

С позиции экспериментальной фармакологии представленная диссертация С.В.Дутовой производит благоприятное впечатление и не вызывает существенных нареканий. При изучении и последующем обсуждении диссертационной работы возникли вопросы и размышления дискуссионного характера в части базисной и клинической фармакологии, которые стоит обсудить при защите диссертации:

1. Автором диссертации определена цель - провести доклиническое исследование иммуотропного действия суммарных извлечений из сырья эфирномасличных растений для разработки на их основе эффективной и безопасной фармацевтической субстанции и изучить механизмы ее действия. Таким образом, автор предполагает в будущем создание лекарственного препарата на основе извлечений из колюрии

гравилатовидной. В итоге, какой фармакодинамический эффект перспективного лекарственного препарата будет доминирующим, - это будет иммуностимулирующий препарат с антистафилококковой активностью или антибактериальный препарат с сочетанным иммуностимулирующим действием?

2. По результатам исследования иммуностимулирующей активности совершенно очевидно, что извлечения колюрии гравилатовидной обладают иммуностимулирующей активностью. Вывод об иммунокорректирующем действии также основан на установленных эффектах стимуляции иммунокомпетентных клеток. В чём заключается коррекция иммунного статуса?
3. Автор защищает положение, что разработанная фармацевтическая субстанция из сырья колюрии гравилатовидной обладает протективным действием при генерализованной стафилококковой инфекции. Это равнозначно тому, что создана субстанция для лечения стафилококкового сепсиса. В клинической медицине термином «протективное действие» при лечении септических состояний не пользуются. Что вкладывает автор в термин «протективное действие при генерализованной стафилококковой инфекции», - это таргетное, патогенетически обоснованное применение или вспомогательный компонент лечения?
4. Выводы автора о возможностях применения субстанции из сырья колюрии гравилатовидной для лечения генерализованной стафилококковой инфекции малоубедительны, поскольку по современным представлениям сепсис – это системная воспалительная реакция (СВР) с доказанным очагом инфекции, а в проведённых исследованиях критериям оценки динамики СВР соответствует только лейкоцитоз.

Заключение. Диссертационная работа Дутовой Светланы Вячеславовны на тему «Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуностимулирующего действия извлечений из сырья эфирномасличных растений» является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований получены результаты, которые в совокупности можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное

значение для фармакологии – поиск новых эффективных и безопасных иммуностропных средств для профилактики и терапии иммунодефицитных состояний.

По актуальности, новизне, объему и методическому уровню проведенных исследований, практической и теоретической значимости полученных результатов, диссертация С. В. Дутовой полностью соответствует пункту 9 и другим требованиям действующего «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв заслушан и обсуждён на заседании кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России 16 мая 2016г., протокол № 9.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой
фармакологии, клинической фармакологии и
доказательной медицины ГБОУ ВПО НГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук

Павел Геннадьевич Мадонов

630091, г. Новосибирск, Красный Проспект, 52
Телефон +7 913 379 8303, Факс +7 (383) 222-32-04
e-mail: pmadonov@yandex.ru

Подпись д. м. н. Мадонова П. Г. заверяю.
Ученый секретарь ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России
д. м. н., профессор _____ М. Ф. Осипенко

Публикации, близкие тематике диссертационного исследования

1. Влияние иммобилизованного с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на репаративную регенерацию сперматогенной ткани / Т. Г. Боровская, А. М. Дыгай, Ю. А. Щемерова, С. И. Камалова, В. А. Машанова, А. В. Вычужанина, М. Е. Полуэктова, П. Г. Мадонов, Д. Н. Киншт, В. Е. Гольдберг // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. – Том 161. – №5. стр. 625-628.
2. Skurikhin, E. G. Modulation of bleomycin-induced lung fibrosis by pegylated hyaluronidase and dopamine receptor antagonist in mice / E. G. Skurikhin, O. V. Pershina, A. M. Reztsova, N. N. Ermakova, E. S. Khmelevskaya, V. A. Krupin, I. E. Stepanova, A. V. Artamonov, A. A. Bekarev, P. G. Madonov, A. M. Dygai // PLoS ONE. – 2015. – Т. 10. – № 4. – С. e0125065.
3. Шитикова, О. Г. Разработка оптимальных экспериментальных терапевтических схем введения иммобилизованного интерферона α -2b / О. Г. Шитикова, Е. Ю. Шерстобоев, Н. В. Масная, М. Г. Данилец, Е. С. Трофимова, А. А. Лигачева, П. Г. Мадонов, Д. Н. Киншт, К. И. Ершов, М. А. Шилова // Бюллетень сибирской медицины. 2014. – Том 156. – № 5. стр. 114–121.
4. Dygai, A. M. Effect of immobilized hyaluronidase on stem and progenitor cells in pulmonary fibrosis / A. M. Dygai, E. G. Skurikhin, E. S. Khmelevskaya, N. N. Ermakova, A. M. Reztsova, O. V. Pershina, V. A. Krupin, I. E. Stepanova, V. M. Reztsova, A. V. Artamonov, A. A. Bekarev, P. G. Madonov, D. N. Kinsht // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2014. – Т. 156. – № 4. – С. 590-594.
5. Скурихин, Е. Г. Антифибротическая активность конъюгатов на основе амфифильного плуроника f68 и гидрофобного плуроника 131 с гиалуронат-эндо-b-n-ацетилгексозаминидазой при фиброзе легкого / Е. Г. Скурихин, А. М. Резцова, Н. Н. Ермакова, В. А. Крупин, О. В. Першина, Е. С. Хмелевская, А. В. Артамонов, А. А. Бекарев, П. Г. Мадонов, Д. Н. Киншт, Д. В. Рейхард, В. Е. Гольдберг, А. М. Дыгай // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – № 1. – С. 9-13.
6. Dygai, A. M. Antifibrotic activity of hyaluronidase immobilized on polyethylenoxide under conditions of bleomycin-induced pneumofibrosis / A. M. Dygai, E. G. Skurikhin, N. N. Ermakova, O. V. Pershina, V. A. Krupin, A. M. Reztsova, L. A. Ermolaeva, E. S. Khmelevskaya, A. V. Artamonov, A. A. Bekarev, P. G. Madonov, D. N. Kinsht // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – Т. 154. – № 3. – С. 388-392.

7. Дыгай, А.М. Влияние пегилированной гиалуронат-эндо-b-n-ацетилгексозаминидазы на гуморальные механизмы регуляции функций прогениторных клеток при хроническом гепатите / А. М. Дыгай, Г. Н. Зюзьков, Р. В. Гурто, В. В. Жданов, Е. В. Удут, Л. А. Мирошниченко, Е. В. Симанина, Л. А. Ставрова, А. В. Чайковский, Т. С. Маркова, М. Ю. Минакова, П. Г. Мадонов, Д. Н. Киншт, А. В. Артамонов, А. А. Бекарев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 2. – С. 140-143.
8. Скурихин, Е. Г. Противовоспалительный и антифибротический эффекты спиперона и иммобилизированной гиалуронидазы при совместном введении на моделях токсического частично обратимого и необратимого пневмофиброза / Е. Г. Скурихин, Н. Н. Ермакова, А. М. Резцова, О. В. Першина, Е. С. Хмелевская, В. А. Крупин, И. Э. Степанова, В. М. Резцова, Д. В. Рейхард, А. В. Артамонов, А. А. Бекарев, П. Г. Мадонов, Д. Н. Киншт, В. Е. Гольдберг, А. М. Дыгай // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. – Т. 156. – № 7. –С. 64-69.