

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Дутовой Светланы Вячеславовны
«Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуностропного действия
извлечений из сырья эфирномасличных растений», представленную на
соискание ученой степени доктора фармацевтических наук в
диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном
медицинском университете по специальности 14.03.06 Фармакология,
клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационное исследование Дутовой Светланы Вячеславовны посвящено изучению иммуностропного действия биологически активных соединений, не используемых в медицинской практике эфирномасличных растений сибирской флоры, на основе которых возможно создание новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов для профилактики и лечения нарушений иммунного ответа. Разработка новых отечественных иммуностимуляторов и иммунокорректоров является актуальной проблемой экспериментальной фармакологии, что подтверждается необходимостью их включения в схемы фармакотерапии не только инфекционных заболеваний, но также и ряда других патологических процессов. Несмотря на большое число исследований в данной области, ассортимент иммуностропных фитопрепаратов в нашей стране невелик, среди них преобладают импортные лекарственные средства. Поэтому поиск новых источников растительного сырья и биологически активных соединений, благоприятно влияющих на иммунную систему, особенно на фоне угнетения иммунного ответа, является своевременным и важным.

Учитывая вышеизложенное, выполненное Дутовой Светланой Вячеславовной исследование на тему «Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуностропного действия извлечений из сырья эфирномасличных растений», содержащее результаты изучения фармакологического действия и фармацевтических характеристик лекарственных эфирномасличных растений – источников иммуностропных препаратов – является актуальным и представляет научный и практический интерес.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна проведенного диссертантом комплексного исследования и полученных результатов не вызывает сомнения. Автором впервые изучены иммуностропные и противомикробные свойства извлечений из сырья пяти видов эфирномасличных растений семейств *Lamiaceae* и *Rosaceae*, впервые установлена иммуностимулирующая и

иммунокорректирующая активность комплексов биологически активных соединений колюрии гравилатовидной (*Coluria geoides*) и разработана фармацевтическая субстанция из сырья данного эфирномасличного растения. Также впервые исследовано протективное влияние разработанной фармацевтической субстанции при генерализованной стафилококковой инфекции, доказана ее безопасность на основании серии экспериментов по изучению острой и хронической токсичности. Автором впервые предложен возможный механизм иммуотропного действия биологически активных веществ растения *Coluria geoides*.

Кроме того, в диссертационном исследовании впервые приведены результаты фитохимического исследования *C. geoides*, извлечений из сырья растения 40 % (фармацевтической субстанции) и 70 % спиртом этиловым, а также фракций фармацевтической субстанции. На основании результатов фармакогностического анализа впервые разработан проект Временной Фармакопейной статьи на корневище с корнями и траву растения.

Полученные данные представляются ценными для последующей разработки безопасных и эффективных лекарственных препаратов с иммуностимулирующим, иммунокорректирующим и противомикробным действием, а также дальнейших исследований эфирномасличных растений.

Рецензируемую диссертационную работу можно квалифицировать как доказательное обстоятельное исследование в области фармакологии, фармакогнозии, фармацевтической химии, технологии лекарственных форм и фармацевтической науки в целом.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование С. В. Дутовой четко спланировано, полученные собственные результаты изложены в логично расположенных четырех главах. Большой блок работы посвящен всестороннему изучению нового лекарственного растения, проведенному с использованием фармакологических и фармацевтических методов исследования. Кроме современных экспериментальных методик автор использовал общенаучные методы научного исследования (метод абстрагирования, наблюдения и сравнения и др.).

Научные положения, выводы и практические рекомендации сформулированы на основании большого объема экспериментальных данных. Фармакологические свойства извлечений из сырья эфирномасличных растений изучены в экспериментах *in vivo* на достаточном количестве лабораторных мышей, а также *in vitro* на образцах крови доноров и больных хроническим гастритом в соответствии с рекомендациями по доклиническому исследованию новых лекарственных средств. В экспериментах использованы общепринятые модели иммунодефицита и

инфекционного процесса. В исследовании использован лекарственный препарат сравнения – официальный иммуномодулятор растительного происхождения – настойка эхинацеи. Использованные методы статистической обработки соответствуют характеру проводимых исследований, достоверность результатов и выносимых на защиту положений не вызывает сомнения. Практические рекомендации могут быть использованы для дальнейших исследований в области иммунофармакологии.

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

Представленная диссертация имеет традиционную структуру, материал изложен логично, читается легко. Полученные данные иллюстрированы большим количеством таблиц и рисунков. Статистически обработанные данные систематизированы в рационально построенные таблицы, позволяющие сопоставлять и сравнивать показатели. Рисунки отражают наиболее значимые результаты, не дублируют материал, приведенный в таблицах. Диссертация объемом 330 печатных листов состоит из введения, семи глав, девяти выводов, списка литературы, включающего 312 отечественных и 95 зарубежных источников. Главы работы логично завершаются краткими заключениями, отражающими результаты отдельных этапов исследования.

Во **введении** автором доказана актуальность, четко сформулированы цель и задачи исследования, описана степень разработанности изучаемой проблемы. Формулировка защищаемых положений соответствует полученным результатам.

Первая глава традиционно посвящена изложению современных сведений, касающихся изучаемой проблемы, и состоит из пяти подразделов. Основное внимание посвящено описанию состава и свойств эфирных масел и эфирномасличных растений. Приводятся данные о видовом разнообразии и степени изученности эфирномасличных растений, содержащих компоненты ароматической структуры, в том числе произрастающих на территории Республики Хакасия. Также в главе описываются результаты изучения иммуностропных свойств биологически активных соединений растительного происхождения. Представленные в главе материалы систематизированы, обобщены, иллюстрированы таблицами.

Вторая глава посвящена описанию объектов и материалов исследования, характеристике использованных методов. В главе приведен логичный план исследования, включающий четыре этапа: скрининг иммуностропного и противомикробного действия извлечений из сырья шести эфирномасличных растений, разработка и изучение фармакологических свойств фармацевтической субстанции, изучение ее безопасности и

протективного действия на модели инфекционной болезни, фармакогностическое исследование растения – источника фармацевтической субстанции. В тексте главы подробно описаны объекты исследования, в таблицах приведены сведения о месте и времени сбора растительного сырья, распределении лабораторных животных в соответствии с проводимыми экспериментами. В экспериментах были задействованы лабораторные инбредные и неинбредные мыши, а также образцы периферической крови здоровых доноров и больных хроническим гастритом (модель иммунодефицита). Материалы, изложенные во второй главе, свидетельствуют о том, что диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне с использованием широкого спектра современных методов. Достоверность результатов несомненна: анализ фармакологической активности проведен в сравнении с официальным лекарственным препаратом растительного происхождения; при статистической обработке результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики, рангового однофакторного и многофакторного анализа; при исследовании химического состава растений и извлечений были использованы современные методы фитохимического анализа.

В **3-6 главах** приведены результаты собственных исследований, при этом каждая глава содержит данные, полученные на отдельном этапе исследования. Экспериментальные результаты описаны логично, понятно, достаточно полно проанализированы, иллюстрированы таблицами и рисунками, сопровождаются элементами обсуждения. В конце каждой главы приводится аргументированное заключение.

7-я глава работы посвящена обсуждению полученных результатов и сопоставлению с уже описанными фактами, в ней приводятся результаты сравнительного анализа иммунотропной активности различных биологически активных соединений растительного происхождения. Обсуждается идея о взаимосвязи иммунотропного и антиоксидантного действия природных фенольных соединений.

Выводы диссертации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Определенные диссертантом задачи решены в ходе исследования. Сформулированы научно-практические рекомендации, отражающие ценность полученных данных.

Основные положения диссертации достаточно полно представлены в 56 научных публикациях диссертанта, из которых 17 научных статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Представленные в диссертации материалы вошли в состав монографии, рекомендованной для использования студентам ВУЗов и аспирантам.

Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями. Содержание автореферата полностью соответствует разделам и содержанию диссертационной работы.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Теоретическое значение проведенных исследований заключается в создании предпосылок для изучения фармакологической активности извлечений из растений, содержащих в качестве компонентов эфирных масел соединения ароматической структуры, а также в описании методологических подходов к изучению механизмов иммуотропного действия комплексов биологически активных соединений.

Практическая значимость результатов диссертационной работы заключается в разработке эффективной и безопасной фармацевтической субстанции с иммуотропным и противомикробным действием, получении новых данных о химическом составе и выявлении действующих веществ извлечений из сырья колюрии гравилатовидной, подготовке проекта Временной фармакопейной статьи на новый вид лекарственного растительного сырья.

Значимость полученных результатов подтверждается их использованием в учебном процессе Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова.

Замечания по диссертационной работе

В целом, диссертационная работа производит весьма благоприятное впечатление: по сути, объему выполненных исследований, трактовке и интерпретации полученных результатов, оформлению. Вместе с тем, в диссертации Дутовой Светланы Вячеславовны, как и в любой научной работе, имеются некоторые недочеты. Во-первых, в тексте диссертации встречаются опечатки, неточности, стилистические погрешности (минимальные). Во-вторых, на наш взгляд, отдельные рисунки (глава 5), могли быть представлены в большем масштабе.

Среди возникших по ходу знакомства и рецензирования диссертации и требующих уточнения вопросов, хотелось бы отметить:

1. Результаты экспериментальных исследований представлены частично в виде среднего арифметического со стандартным квадратичным отклонением и частично в виде медианы с интерквартильным размахом (25 % и 75 %) (главы 3-6). С какой целью был применен подобный подход?

2. Согласно данным экспериментов, 40%-ное этанольное извлечение (С-1) из растения *Coluria geoides* продемонстрировало более выраженное иммуотропное действие, также проявило противомикробные свойства в меньших концентрациях и более широкого спектра, нежели 70%-ное

извлечение (С-2), поэтому более перспективно в качестве фармацевтической субстанции для получения лекарственных средств (главы 3-4, стр. 108, 138; вывод 4). Как Вы считаете, какими компонентами (или их содержанием) (глава 6) обусловлены больший спектр и более выраженная антибактериальная активность извлечения С-1 по сравнению с С-2?

3. При проведении оценки иммуностропного действия извлечения из растения *Coluria geoides* была выявлена, в частности, более выраженная фагоцитарная активность в отношении перитонеальных нейтрофилов, нежели нейтрофилов периферической крови на фоне и без экспериментального иммунодефицита (глава 4, стр. 112-115, таблицы 32-35; автореферат, стр. 17-18). На Ваш взгляд, чем могут быть объяснены показанные отличия?

4. Согласно представленным результатам исследования при курсовом введении субстанции Сg у инбредных мышей произошло достоверное (в сравнении с контрольной группой) увеличение абсолютного числа лейкоцитов (у самок) и эритроцитов (у самок и самцов) (глава 5; автореферат, с. 29). Можно ли предполагать более выраженную иммуностропную активность субстанции Сg у самок животных (большую чувствительность женского организма к данному действию), и какие механизмы могут обусловить половые отличия в наблюдаемом влиянии изученного комплекса на картину крови самок и самцов животных?

5. Для проведения фармакогностических (ресурсных, фитохимических) исследований растения *S. geoides* сбор материала и описание растительных сообществ, включающих изучаемый вид, были проведены на территории пяти административных районов Республики Хакасия. С учетом каких факторов выбирались конкретные административные районы Хакасии для реализации поставленных задач?

Однако указанные замечания и вопросы принципиального характера не имеют и не умаляют высокой научно-практической значимости полученных автором результатов, сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

По актуальности, методическому уровню работы, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов, научной новизне, практической и теоретической значимости результатов, представленная диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Диссертация Дутовой Светланы Вячеславовны на тему: «Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуностропного действия извлечений из сырья эфирномасличных растений», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 фармакология, клиническая фармакология, является законченной

научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решается актуальная для фармакологии и клинической фармакологии, медицины и фармации проблема – разработка новых эффективных и безопасных иммуностропных и противомикробных лекарственных средств. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук
по специальности 14.03.06 Фармакология,
клиническая фармакология, доцент, профессор
кафедры медицинской биохимии, клинической
лабораторной диагностики и фармации
Института живых систем
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Северо-Кавказский
федеральный университет»

Э. А. Манвелян

«27» мая 2016 г.

355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1
Телефон: (8652) 95-68-08
Факс: (8652) 95-68-03
E-mail: info@ncfu.ru

Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования

1. Манвелян, Э. А. Роль яичников и надпочечников в реализации каталептогенной активности галоперидола (монография) / Э. А. Манвелян, М. Д. Булгакова, В. А. Батулин. – Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2014. – 107 с.
2. Манвелян, Э. А. Половая диссимилиация поведения при стресс-воздействии различной интенсивности и изменении функции надпочечников (монография) / Э. А. Манвелян, Н. А. Анисимова, В. А. Батулин. – Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2013. – 107 с.
3. Манвелян, Э. А. Изменение эффективности диазепама у адреналэктомированных самцов и самок крыс при многопараметрическом тестировании / Э. А. Манвелян, В. А. Батулин, Н. А. Анисимова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. – № 4. – С.7–10.
4. Манвелян, Э. А. Влияние амидов о-бензоиламинобензойной кислоты, производных предшественников хиназолинона-4, на поведение самцов крыс в приподнятом крестообразном лабиринте / Э. А. Манвелян, В. Ю. Сыса, И. П. Кодониди, и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 4 (36). – С.378–379.
5. Манвелян, Э. А. Влияние производных 4-оксо-пиримидина на поведение самцов крыс при многопараметрическом тестировании / Э. А. Манвелян, В. Ю. Сыса // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 3 (35). – С.280–282.
6. Манвелян, Э. А. Действие амидов орто-бензоиламинобензойной кислоты, производных предшественников хиназолинона-4, на поведение самцов крыс в «открытом поле» / Э. А. Манвелян, В. Ю. Сыса, И. П. Кодониди, Э. Т. Оганесян // Наука. Инновации. Технологии. – 2015. – № 1. – С.99–106.
7. Манвелян, Э. А. Поиск веществ с противопаркинсоническим действием в ряду новых синтезированных производных хиназолинона-4 / Э. А. Манвелян, М. М. Манвелян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 5. – С.42.
8. Манвелян, Э. А. Установление зависимости «доза-эффект» в противотревожном действии биологически активных соединений, производных 4-оксопиримидина, у самцов крыс в «приподнятом крестообразном лабиринте» / Э. А. Манвелян, В. Ю. Сыса, М. М. Манвелян // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № S1. – С. 04–105.
9. Сыса, В. Ю. Оценка спектра поведенческой активности биологически активных соединений – амидов орто-бензоиламинобензойной кислоты, производных предшественников хиназолинона-4, у самцов крыс в «открытом поле» / В. Ю. Сыса, Э. А. Манвелян, М. М. Манвелян // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № S1. – С.166.
10. Овакимян, А. Г. Прогноз, синтез и изучение дофаминергической активности гидрокси- и метоксифенильных производных 4-(3) хиназолинона / А. Г. Овакимян, А. А. Бичеров, И. П. Кодониди, Э. Т. Оганесян, Э. А. Манвелян и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С.511.
11. Манвелян, Э. А. Фармакологическая оценка спектра психотропной активности новых синтезированных производных 4-оксопиримидина и амидов орто-бензоиламинобензойной кислоты, предшественников хиназолинона-4 / Э. А. Манвелян, В. Ю. Сыса, М. М. Манвелян // Фармация и фармакология. – 2015. – Т. 3. – № S1. – С. 72–73.