

«Утверждаю»
Проректор по научно-
исследовательской работе
и инновационной
политике д.м.н. профессор
Андрей Михайлович
Машкин

2 июня 2016 г.

Отзыв

на автореферат диссертации Дутовой С. В. «Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуотропного действия извлечений из сырья эфиромасличных растений», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

Разработка доступных, качественных и безопасных отечественных лекарственных препаратов является актуальным направлением фармакологических исследований. В этой связи инновационные решения по созданию препаратов иммуотропного действия являются значимой проблемой в здравоохранении РФ, перспективны и согласуются с целевой программой по импортозамещению в области производства фармацевтических препаратов. В качестве объекта исследования автор избрал извлечения из сырья эфиромасличных растений, ранее не используемых в медицинской практике (колюрия гравилатовидная, котовник сибирский, схизонепета многонадрезанная, тимьян каменный, зизифора клиноподиевидная, черноголовка обыкновенная) сочетающие в себе иммуотропные и противомикробные свойства. Для достижения цели получения биологически активных субстанций на основе извлечений из растительного сырья автором проведено теоретическое и методологическое обоснование этапов экспериментальных исследований. Прослеживаются глубина исследований и объективный анализ полученных результатов, подтвержденный достоверными информативными иллюстративными материалами, отражающими высокий уровень профессионализма автора, успешно реализуемый при решении поставленных задач.

Дутовой С. В. с использованием современных методов анализа (ВЭЖХ, ИК, УФ, масс-спектропии и др.) проведены фундаментальные фитохимические исследования по идентификации состава биологически активных веществ (БАВ) в извлечениях из различных органов растительного сырья. На основе специфических химических реакций

и данных хроматографического анализа в различных органах растений обнаружены важные известные БАВ (полисахариды, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, полиацетиленовые соединения и др.), а также вещества с неустановленной структурой. Было установлено, что для изучения биологической активности целесообразно использовать в качестве сырья сухой остаток спиртового извлечения из подземной и надземной части растения используя различные варианты экстракции растительного сырья, автор особое внимание уделяет получению оптимального комплекса БАВ субстанции для суммарного препарата. Среди изученных растений, содержащих ароматические соединения, в качестве источника лекарственного сырья с оптимальным комплексом БАВ иммуностропного и противомикробного действия наиболее перспективным является колюрия гравилатовидная (*Coluria geoides* семейства Rosaceae). В сырье установлено наличие эфирного масла с доминирующим компонентом эвгенолом и 22 фенольных соединений. В составе извлечения из растительного сырья преобладают гидроксикоричные кислоты. В этой связи фармацевтическую субстанцию рекомендуется стандартизовать по содержанию m-кумаровой кислоты.

На основе значительного объема фармакологических исследований установлено иммуностимулирующее действие БАВ данного растения в отношении фагоцитарной активности нейтрофилов, гуморального иммунного ответа, клеточного иммунного ответа, синтеза иммуноглобулинов, цитокинпродуцирующей активности лейкоцитов, а также иммунокорригирующее действие на фагоцитарную активность нейтрофилов, пролиферацию антителообразующих клеток в процессе формирования первичного гуморального иммунного ответа на фоне экспериментального иммунодефицита. Следует отметить, что доклинические исследования *in vivo* проведены на известных моделях с учетом половых различий и данных хронобиологии у животных, а эксперименты *in vitro* проведены на образцах культур мононуклеаров везной крови человека с соблюдением принципов Хельсинской декларации международной медицинской ассоциации разрешения этического комитета. Стафилококковую инфекцию моделировали однократным внутрибрюшинным введением культуры *S. aureus*, а влияние БАВ на неспецифическую резистентность проводили на модели экспериментального стафилококкового сепсиса у инбредных мышей. Влияния БАВ при иммунодепрессии изучали на модели с введением циклофосфана, а для скрининга противомикробной активности использовали дискодиффузионный метод.

Важным фрагментом диссертационной работы является установление сопоставимых результатов биологической активности разработанной фармацевтической субстанции из колюрии гравилатовидной с препаратом сравнения (настойка эхинацеи) при исследовании лимфопролиферативных процессов, фагоцитоза, цитокинпродуцирующей способности лейкоцитов, антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

При доклиническом изучении фармацевтической субстанции на основе извлечения из растительного сырья колюрии гравилатовидной проведена оценка ее безопасности, установлена принадлежность к фармакотерапевтической группе лекарственных средств и подтверждена специфическая биологическая активность субстанции.

При проведении значительного объема физико-химических, технологических, фармакологических и биофармацевтических исследований автору удалось определить вариант технологии получения фармацевтической субстанции, при котором обеспечивается выделение из растения суммы БАВ, обеспечивающих биологическую активность субстанции. По результатам исследований на впервые изученное растительное сырье колюрии гравилатовидной подготовлен проект ВФС. В диссертационной работе установлена перспективность дальнейших доклинических исследований иммуностропных и противомикробных свойств в отношении суммарных

извлечений из травы котовника сибирского и черноголовки обыкновенной. Полученные автором результаты имеют несомненную практическую значимость для фармацевтической науки и практики. Опубликованные материалы и автореферат диссертации отражают полноту проведенного исследования. Основные теоретические положения и выводы подтверждены достоверностью математического анализа результатов эксперимента.

В результате исследований С.В.Дутовой в практическое здравоохранение РФ предложено инновационное решение по расширению ассортимента использования отечественного лекарственного сырья для получения препаратов с иммуностропной и антимикробной активностью и определены ресурсные характеристики заготовки для промышленной переработки сырья колюрии гравилатовидной для медицинской практики.

По актуальности научного направления, способам решения цели и поставленных задач, объему и уровню исследований, новизне и практической значимости диссертация «Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуностропного действия извлечений из сырья эфирномасличных растений» соответствует требованиям п 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Дутова Светлана Вячеславовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела 15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники

Бекетов
Борис Никандрович

Доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующий кафедрой фармакологии

Суфианова
Галина Зиновьевна

Подпись Бекетова Б.Н., Суфиановой Г.З. заверяю. Ученый секретарь
Ученого совета университета

С. В. Платицина