



РОССИЙСКАЯ  
ВОЕННО-  
МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА  
ФАРМАКОЛОГИИ



Санкт-Петербург, 194044, ул. Лебедева, д. 6  
E-mail: shabanov@mail.rcom.ru

Тел./факс: (812) 542-43-97

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора П.Д. Шабанова на диссертацию ДУТОВОЙ Светланы Вячеславовны на тему: «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 проблемы

Проблема защиты организма от повреждающих агентов окружающей среды и эндогенных факторов является весьма актуальной, прежде всего, из-за неясности многих механизмов общей адаптации и адаптации отдельных функциональных систем организма, в частности. В этом отношении особенно показательна инфекционная патология, поскольку в последнее десятилетие существенно увеличилась не только общая инфекционная заболеваемость, но и число инфекций, отличающихся вялотекущим, рецидивирующим и хроническим течением. Это во многом определяется состоянием иммунитета. Иммунопатогенетические механизмы развития подострого и хронического воспаления до настоящего времени разработаны недостаточно. Это диктует необходимость как их изучения, так и поиска новых эффективных средств коррекции нарушений (дисфункций) иммунного статуса. Важно отметить, что для большинства фармакологических препаратов иммуномодулирующей направленности важна не только и не столько выраженность их иммуноактивирующего действия, сколько способность устранять иммунодефициты, в том числе формирующиеся при различных заболеваниях, прежде всего, воспалительных (вторичные иммунодефициты). С учетом изложенного, актуальным остается поиск эффективных и безопасных средств, усиливающих иммунную защиту,

устойчивость к стрессам и стимулирующих обменные процессы в организме. Такие фармакологические агенты должны быть эффективны при различного рода патологии, включая воспаление, иммунные процессы, аллергические и псевдоаллергические реакции, системную гипоксию и т.д. С этой точки зрения перспективными иммуномодуляторами может рассматриваться препараты растительного происхождения, неспецифически улучшающие энергетические и пластические процессы в разных тканях организма, включая и органы иммунной системы. Именно данной проблеме и посвящена диссертационная работа С.В. ДУТОВОЙ, которая по своей сути представляет фундаментальный труд, направленный на решение важнейших фармакологических, фармацевтических и практических медицинских задач. Несмотря на неослабевающий интерес к иммуностропным препаратам растительного происхождения, как в нашей стране, так и за рубежом, внедрение их в практическую медицину весьма ограничено (официальных препаратов растительного происхождения, зарегистрированных в РФ, насчитывается всего около 140, среди них иммуностропной активностью обладают менее 10).

Настоящая работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», где традиционно уделяют много внимания изучению растительного сырья разных регионов Забайкалья.

### **Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором**

Целью исследования диссертанта было провести доклиническое исследование иммуностропного действия суммарных извлечений из сырья эфирномасличных растений для разработки на их основе эффективной и безопасной фармацевтической субстанции, изучить механизмы ее действия. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 5). Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных фармакологических, токсикологических, иммунологических, микробиологических и фармацевтических методов исследования. Среди них доклинические методы оценки иммуностропной активности растительных субстанций, токсикологические ис-

следования препаратов, микробиологические методы изучения противостафилококкового действия, методы фармацевтического и фитохимического анализа растительного сырья. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. В частности, на основании изучения 6 видов эфирномасличных растений из семейств *Lamiaceae* и *Rosaceae*, широко используемых в традиционной и народной медицине (*Nepeta sibirica*, *Schizonepeta multiphida*, *Ziziphora clinopodioides*, *Prunella vulgaris*, *Thymus petraeus* и *Coluria geoides*) выделен *Coluria geoides* (*Rosaceae*) как наиболее перспективный вид для получения лекарственных средств с иммуностропными и противомикробными свойствами. Доказано, что извлечения из сырья *C. geoides* превосходят настойку эхинацеи (официальный иммуностропный препарат) по иммуностимулирующему действию (направленному на продукцию провоспалительных цитокинов и синтез иммуноглобулинов) и по иммунокорригирующему действию (направленному на пролиферацию антителообразующих клеток селезенки и синтез иммуноглобулинов). Автором обоснован и рекомендован комплекс биологически активных соединений, извлекаемый из сырья *Coluria geoides* 40%-ным спиртом этиловым, в качестве фармацевтической субстанции для создания лекарственных препаратов с иммуностимулирующим, иммунокорригирующим и противомикробным действием. Возможным механизмом иммуностропного действия фармацевтической субстанции является автор рассматривает стимуляцию синтеза провоспалительных цитокинов и пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Важно, что разработанная фармацевтическая субстанция из сырья *Coluria geoides* обладает протективным действием при генерализованной стафилококковой инфекции, является малотоксичной, что определяет перспективу ее использования для лечения и профилактики гнойно-воспалительных инфек-

ций, вызванных грамположительными микроорганизмами. Автор выделила простые фенилпропаноиды (фенилпропаны и производные коричных кислот) как действующие начала для иммуностимулирующей и иммунокорректирующей активности разработанной фармацевтической субстанции из сырья *Coluria geoides*. Наконец, обоснована ресурсная обеспеченность *Coluria geoides* в природных условиях Республики Хакасия, хотя данный вид растительного сырья может культивироваться и на других территориях РФ. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Представленный большой объем экспериментальных данных (опыты выполнены с использованием 6 видов эфирномасличных растений, собранных на 10 ценопопуляционных территориях Республика Хакассия, на 921 инбредных и 320 неинбредных мышах), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

### **Научная новизна**

Диссертант описывает в работе оригинальные данные об иммуностимулирующих, иммунокорректирующих и противомикробных свойствах комплексов биологически активных субстанций эфирномасличных растений, до настоящего времени не используемых в медицинской практике. Автором получена оригинальная фармацевтическая субстанция с иммуностимулирующим, иммунокорректирующим и противомикробным действием из сырья *Coluria geoides* (Rosaceae). Впервые проведено изучение ее фармакологического действия в сравнении с официальным иммуностимулятором растительного происхождения (настойкой эхинацеи), в том числе в модели иммунодефицита, вызванного циклофосфаном. Предложен возможный механизм иммуотропного действия разработанной фармацевтической субстанции. Кроме этого, изучена острая и

хроническая токсичность фармацевтической субстанции из сырья *Coluria geoides* с использованием предполагаемого пути введения и учетом половых различий. Доказана низкая токсичность предлагаемой фармацевтической субстанции, а также установлен химический состав фенольных соединений лекарственной субстанции и суммарных извлечений из сырья *Coluria geoides*. Также получены данные о качественном составе фенольных соединений *Coluria geoides* для целей хемосистематики растений. Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной фармакологии, фармакохимии, фармации и медико-биологической науки в целом.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость**

Теоретическое значение диссертационной работы С.В. ДУТОВОЙ следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов. В частности, в работе получены новые данные о иммуностропном действии суммарных извлечений из сырья эфирномасличных растений, не используемых в медицинской практике. Установлено иммуностимулирующее действие биологически активных субстанций *Coluria geoides* в отношении фагоцитарной активности нейтрофилов, гуморального и 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. Описан возможный механизм иммуностропного действия биологически активных субстанций *Coluria geoides*, состоящий в стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов. В целом, практическая значимость работы заключается в разработке нового иммуностимулирующего и иммуномодулирующего лекарственного средства (фармацевтической субстанции для медицинского применения), его изучении до уровня доклинического досье, подготовке проекта временной фармакопейной статьи на

лекарственного растительное средство «Колюрии гравилатовидной корневище с корнями и трава». Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для фармакологии, фитофармакологии, фармакохимии и общемедицинской практики.

Результаты исследований С.В. ДУТОВОЙ могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Институте медико-биологических проблем РАН, НИИ фармакологии им. В.В.Закусова (Москва), НИИИ военной медицины МО РФ (Москва, Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Федерального агентства научных организаций, Министерства сельского хозяйства и ветеринарной медицины.

### **Структура и оформление работы**

Работа изложена на 304 страницах машинописи, иллюстрирована 43 рисунками и 76 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение (10 стр.), обзор литературы (40 стр.), главу материалов и методов исследования (33 стр.), 4 главы результатов исследований с обсуждением результатов (170 стр.), выводы (3 стр.), практические рекомендации (1 стр.), список использованной литературы (43 стр.), приложение. Литературный указатель содержит 407 ссылок (312 отечественных и 95 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

### **Статистика**

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Использованные статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 56 работ, включая 17 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 1 монографию и 38 работ в сборниках научных

публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

### **Автореферат**

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

### **Выводы и практические рекомендации**

Диссертация содержит 9 выводов и две позиции практических рекомендаций. Все выводы и рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и некоторые спорные моменты, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Не совсем ясно, как в результате работы автор позиционирует препарат «Колюрии гавилатовидной»: в качестве иммуномодулятора, обладающего иммуностимулирующими и иммунокорректирующими свойствами (вывод 3, стр. 258 диссертации, стр. 33 автореферата), противомикробного средства (вывод 2, стр. 258 и 33) или иммуномодулятора с противомикробными свойствами (научно-практические рекомендации, стр. 259 и 34)? Просьба уточнить с пояснением, ведь в качестве препарата сравнения по оценке иммуностимулирующего действия была настойка эхинацеи пурпурной (иммуностимулятор), в опытах по оценке противомикробной активности вовсе не было препарата сравнения, а все растительные и природные иммуностимуляторы применяются при вторичном иммунодефиците, вызванном любым инфекцион-

ным началом (вирусы, микробы, риккетсии, грибы), при этом, как правило, не обладая противомикробной активностью.

2. В опытах по оценке продукции цитокинов автором получено повышение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2) в мононуклеарах крови мышей (стр.14 автореферата) и больных гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (стр. 23-24), содержание противовоспалительных цитокинов при этом не менялось. Вопрос: по мнению автора, связаны ли, и если да, то в какой степени с противомикробной активностью спиртовых экстрактов колюрии?

3. В качестве замечания следует отметить перегруженность текста диссертации сокращениями, что сильно затрудняет восприятие материала. Автор использует большей частью иммунологическую терминологию, распространенную в прошлом веке (80-90-е годы XX века), что вполне допустимо. Но в последние 10-15 лет в иммунологии появились новые представления, понятия и термины (врожденный и адаптивный иммунитет, Th1 и Th2 иммунитет, антиген-презентирующие клетки, CD-антигены от англ. Cluster of Differentiation и др.), которые автор, к сожалению, почти не использует, и создается неправильное впечатление, что работа как бы выглядит устаревшей. Добавление этих терминов и понятий в текст диссертации и автореферата только усилило бы общее выигрышное впечатление от большой и квалифицированной работы. Хотя это, впрочем, может частично быть объяснено требованиями соответствующих методических рекомендаций по изучению иммуотропного действия (Москва, 2012), которые, к сожалению, мало изменились с 1980-х гг. Имеются также небольшие замечания по оформлению диссертации, неудачные и научно-жаргонные выражения, перегруженность текста фактологическими данными.

Все же, в целом, работа производит благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению. Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

## Заключение

Диссертация ДУТОВОЙ Светланы Вячеславовны на тему: «Фармакологические и фармацевтические аспекты иммуотропного действия извлечений из сырья эфирномасличных растений», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы в области фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в обосновании использования ресурсных эфирномасличных растений для разработки эффективной и безопасной фармацевтической субстанции с иммуностимулирующими свойствами, а также изучении механизмов ее действия, что имеет большое значение для фармакологии и медицины в целом. Работа полностью соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, а ее автор, ДУТОВА Светлана Вячеславовна, по своей эрудиции, научному и практическому опыту достойна присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии  
Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова,  
Главный фармаколог Минобороны РФ,  
доктор медицинских наук профессор

П.Д.Шабанов

«29» мая 2016 года

Шабанов Петр Дмитриевич  
тел. 8-921-900-1951, e-mail: [pdshabanov@mail.ru](mailto:pdshabanov@mail.ru)

## Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Мокренко, Е. В. Лечение воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта с использованием иммуномодуляторов / Е. В. Мокренко, П. Д. Шабанов // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2015. – № 4. – С.21–29.
2. Сосин, Д. В. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами / Д. В. Сосин, О. Е. Шалаева, А. В. Евсеев, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № 1. – С.3–24.
3. Шабанов, П. Д. Противовоспалительные и иммуностимулирующие эффекты трекрезана при лечении воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта / П. Д. Шабанов, Е. В. Мокренко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С.34–42.
4. Шабанов, П. Д. Синтетические индукторы интерферона в лечении и профилактике острых воспалительных заболеваний дыхательных путей / Шабанов П. Д., Мокренко Е. В. // Поликлиника. – 2015. – № 3. – С.117–120.
5. Шабанов, П. Д. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адаптогена / П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, Е. В. Мокренко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 2. – С.12–27.
6. Парфенов, Э. А. Редокс–регуляция как надёжная платформа поиска и разработки лекарств нового типа. Поиск гастропротекторов среди замещённых кумаринов / Э. А. Парфёнов, В. А. Трапков, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С.22–42.
7. Shabanov, P. D. Immune modulators in treatment of bronchial, prostatic and gingival inflammation / P. D. Shabanov, E. V. Mokrenko // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 5. – С.69.
8. Шабанов, П. Д. Новый иммуномодулятор и адаптоген трекрезан как средство профилактики и лечения простудных воспалительных заболеваний / П. Д. Шабанов, Е. В. Мокренко // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С.61–65.
9. Косякова, Г. П. Анализ пролиферативной активности мононуклеаров крови крупного рогатого скота – носителя ВЛКРС по ядерному антигену клеточной пролиферации // Г. П. Косякова, А. Ф. Яковлев, С. Н. Прошин, П. Д. Шабанов // Цитология. – 2012. – Т. 54. – № 9. – С.687–688.