

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Горбатюк Натальи Олеговны «Гиполипидемическое действие суммы тритерпеновых кислот из плодов облепихи и клюквы», 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 темы

Высокая смертность и инвалидизация населения в результате заболеваний сердечно-сосудистой системы, половина которых приходится на ишемическую болезнь сердца, не остаются без внимания специалистов различного профиля, которые постоянно совершенствуют методы диагностики, профилактики и лечения заболеваний ишемического генеза. Наряду с использованием различных видов высокотехнологичной медицинской помощи, показанных при данном терапевтическом профиле (различные виды шунтирования и стентирования), которые позволили значительно снизить смертность в данной группе пациентов, медикаментозная первичная и вторичная профилактика атеросклероза, главного звена патогенеза ишемической болезни, является важной составляющей частью лечения.

В представленной работе имеется подробный анализ исследований, посвященных изучению причин и механизмов атеросклеротической модификации сосудистых стенок, и совершенно точно отмечено, что одним из главных факторов риска атеросклероза являются дислипидемии разного генеза и в первую очередь связанные с ростом уровня холестерина в крови. Данные экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований показывают, что с ростом уровня холестерина увеличивается риск ишемической болезни сердца в результате атеросклеротической

модификации его сосудов, а коррекция гиперлипидемий значительно уменьшает возможность нарушения сердечного и мозгового кровообращения.

В качестве потенциальных гиполипидемических препаратов автор обоснованно выбрал производные тритерпеновых соединений, как показывают литературные данные, обладающие большим спектром фармакологической активности, в том числе способные оказывать влияние на показатели липидного обмена.

Все вышесказанное подчеркивает актуальность выбранной диссертантом темы исследования.

Научная новизна

Полученные в исследованиях Горбатюк Н.О. результаты и выводы обладают научной новизной, так как впервые доказана гиполипидемическая активность суммы тритерпеновых кислот, выделенных из шрота плодов облепихи и клюквы. Диссертантом установлено, что исследуемые соединения корректируют изменения показателей липидного обмена в крови и в печени при их введении экспериментальным животным на фоне моделирования дислипидемий, оказывают влияние на характер липидного обмена у здоровых животных. Автором впервые установлено влияние суммы тритерпеновых кислот облепихи и клюквы на активность постгепариновой липопротеинлипазы крови и на процессы утилизации холестерина. Выявлен ряд дополнительных эффектов, которые могут внести определенный вклад в реализацию противосклеротического действия данных соединений (противовоспалительная, антиоксидантная и мембранопротекторная активность).

Теоретическая и практическая значимость

Полученные диссертантом результаты о выявленных гиполипидемических свойствах суммы тритерпеновых кислот, выделенных из плодов облепихи и клюквы, могут служить поводом для дальнейших

исследований и разработки гиполипидемических лекарственных препаратов с антисклеротическим действием.

Результаты исследований вызвали интерес у российских фармацевтических компаний, что подтверждается полученными актами внедрения.

Достоверность и обоснованность результатов и выводов диссертационной работы

В представленной диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи исследования. Используемые в диссертационном исследовании методы являются современными и информативными, соответствуют требованиям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Информационно-аналитическая работа, проделанная автором в диссертационном исследовании, умение анализировать информацию, а также эффективно её использовать явились предпосылками успешной организации и ведения исследовательского процесса, а также решения его задач и достижения цели, обеспечили достоверную обоснованность основных положений и выводов работы. Формулировки научных положений, выводов и практических рекомендаций свидетельствуют о решении поставленных задач и достижении цели исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом экспериментов, а также выбором адекватных параметрических и непараметрических критериев для статистической обработки результатов.

Общая оценка содержания и оформления результатов

Диссертационная работа изложена на 179 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 10 рисунками, 24 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), главы материалы и методы (глава 2), экспериментальной части (главы 3-5), заключения, обсуждения результатов, 7 выводов и списка литературы, включающего 289 источников, в том числе 203 зарубежных, практических рекомендаций.

Во введении автор аргументирует актуальность и степень разработанности исследования, четко формулирует цель и задачи работы, приводит данные о научной новизне, научно-практической значимости, методологии и методах исследования, внедрении, степени достоверности и апробации результатов исследования, указывает положения, вынесенные на защиту.

Первая глава (литературный обзор) включает представления отечественных и зарубежных ученых об этиологии, патогенезе и возможных осложнениях атерогенеза. Дается детальная характеристика основных фармакологических групп лекарственных препаратов, используемых для коррекции гиперлипидемии, как основного звена атерогенеза. Описываются возможные побочные эффекты гиполипидемической терапии, которые могут ограничивать использование препаратов данной фармакологической группы. Отдельно освещается вопрос современного состояния проблемы поиска гиполипидемических препаратов среди растительных объектов. Отмечается, что в последнее время проводится огромная работа по скринингу значительной массы объектов растительного происхождения, но отмечается, что подавляющее большинство таких исследований проводится зарубежными учеными. Дается характеристика фармакологической активности растительных тритерпеновых соединений, как потенциальных гиполипидемических средств.

Во второй главе Н.О. Горбатюк описываются объекты исследования, полученные и представленные ООО «СиНаМ» (Россия), дается характеристика используемых лабораторных животных, источников поступления и условий их содержания, описываются экспериментальные модели, постановка опыта и методы оценки исследуемых показателей. Первичная оценка гиполипидемической активности и определение оптимальной терапевтической дозы выполнена на стандартной модели твиновой гиперлипидемии. Изучение эффективности гиполипидемического действия, состояния показателей углеводного и липидного обменов,

антиоксидантной активности и мембранопротекторных свойств выполнено на модели хронической алиментарной гиперлипидемии. Изучение влияния на показатели липидного обмена при курсовом введении выполнено на здоровых животных. При исследовании фармакокинетики суммы тритерпеновых кислот изучено их влияние на активность постгепариновой липопротеинлипазы, на интенсивность катехоламининдуцированного липолиза в жировой ткани, на всасывание холестерина из кишечника, на интенсивность утилизации и экскреции холестерина печенью (желчеобразовательная и желчевыделительная функции печени).

Обработка результатов экспериментов проведена с применением современных пакетов статистических программ с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

В третьей главе приводятся результаты определения острой токсичности исследуемых субстанций на крысах. Автором установлено, что по классификации Hodge H.C., Sterner L.H. исследуемые субстанции относятся к 6 классу токсичности – относительно безвредным веществам. Первичная оценка гиполипидемической активности тритерпеноидов облепихи и клюквы, выполненная на модели твиновой гиперлипидемии показала, что оптимальной терапевтической дозой для обеих субстанций является доза 100 мг/кг.

Изучение эффективности на фоне хронической алиментарной гиперлипидемии выполняли при введении ТО и ТК в дозах 10 мг/кг (доза, на фоне введения которой было зарегистрировано достоверное гипохолестеринемическое действие на твиновой модели) и 100 мг/кг (оптимальная терапевтическая доза, установленная на твиновой модели). Сравнительное исследование эффективности тритерпеноидов облепихи и клюквы на модели алиментарной гиперлипидемии показало, что в дозе 10 мг/кг обе субстанции оказывают равноценное действие на показатели липидного обмена в печени, в дозе 100 мг/кг сумма тритерпеновых кислот облепихи ТО более эффективна в отношении липидных показателей в крови

и печени, чем сумма тритерпеновых кислот клюквы. Автором установлено, что исследуемые субстанции при введении в условия алиментарной гиперлипидемии стимулируют белково-синтетические процессы, и проявляют гиполипидемические свойства. В данной главе автором описываются результаты изучения влияния тритерпеноидов на динамику изменения показателей липидного и углеводного обменов при курсовом двухмесячном введении дозы 100 мг/кг здоровым животным.

В четвертой главе описаны результаты исследований некоторых механизмов гиполипидемического действия в норме и при экспериментальной патологии. В результате автором выявлено, что введение тритерпеноидов приводит к увеличению общего количества выделенных с желчью желчных кислот и повышению их концентрации в желчи, что может свидетельствовать об усилении процессов синтеза в печени желчных кислот и усилении за счет этого экскреции холестерина. Выявлено, что введение тритерпеноидов в дозе 100 мг/кг сопровождается потенцированием в сыворотке крови постгепариновой липолитической активности, более выраженное у тритерпеноидов облепихи. Автором показано, что исследуемые соединения не влияют на тканевой липолиз и не уменьшают всасывание холестерина из желудочно-кишечного тракта.

В пятой главе представлены результаты дополнительных плеiotропных эффектов исследуемых соединений. Согласно полученным результатам, выявлено, что тритерпеноиды облепихи и клюквы в дозе 100 мг/кг обладают противовоспалительной активностью в условиях модели острого и хронического воспаления, нормализуют сдвиги показателей гемостаза в условиях экспериментальных гиперлипидемий (алиментарной и витаминной), проявляют мембранопротекторное действие.

Далее в работе следует обсуждение результатов, в котором приведено обоснованное сопоставление полученных результатов с литературными. Выводы и практические рекомендации подтверждены, обоснованы и

позволяют заключить, что автор решил сформулированные задачи и достиг поставленной цели исследования.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, по материалам которой опубликовано 9 печатных работ, 5 из них в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Отмечая в целом высокий уровень выполненных исследований, считаю необходимым задать следующие вопросы:

1. В качестве объектов исследования использовали тритерпеноиды облепихи (ТО) и тритерпеноиды клюквы (ТК) производства ООО «СиНаМ» (Россия). Содержание суммы урсоловой и олеаноловой кислот в объектах исследования составляет не менее 75%. Возникает вопрос сколько сырья (шрота облепихи и клюквы) потребуется для обеспечения курсового приема препарата для одного пациента и сколько это будет стоить?

2. Какое место среди традиционных групп гиполипидемических препаратов могут занять Ваши тритерпеноиды облепихи и клюквы при выведении на фармацевтический рынок.

3. Как вы оцениваете возможность рациональных сочетаний (схем назначения) тритерпеноидов со статинами, никотиновой кислотой, секвестрантами и т.д.

Заданные вопросы не умаляют достоинств выполненной работы и носят уточняющий или дискуссионный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Горбатюк Натальи Олеговны «Гиполипидемическое действие суммы тритерпеновых кислот из плодов облепихи и клюквы», выполненная под руководством доктора медицинских наук Черникова Максима Валентиновича, представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете, является самостоятельной, завершённой научно-

квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи экспериментального обоснования гипополидемического действия суммы тритерпеновых кислот плодов облепихи и клюквы.

По актуальности проблемы, научно-практической значимости, новизне исследований, методическому уровню и объему выполненных экспериментов, работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым действующим «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Горбатюк Наталья Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», доктор медицинских наук, профессор

М.В. Покровский

Подпись заведующего кафедрой фармакологии НИУ «БелГУ», д.м.н., профессора М.В. Покровского заверяю

Адрес: Россия, 308015, г. Белгород, у л. Победы, 85. Телефон: 8 (4722) 30-13-73 E-mail: mpokrovsky@yandex.ru



**Список опубликованных работ, близких тематике диссертационного
исследования**

1. Cardioprotective effects of hmg-co-a reductase inhibitors: role of the mechanisms of preconditioning / Denysiuk T.A., Sernov L.N., Lutsenko V.D., Shiryaev O.U., Shaposhnikov A.A., Pokrovsky M.V., Pokrovskaya T.G., Korokin M.V., Gudyrev O.S. // Research Journal of Medical Sciences. 2015. Т. 9. № 4. С. 245-248.
2. Endothelio- and cardioprotective effects of hmg-coareductase inhibitors under the condition of endotoxin-induced endothelial dysfunction / Denisuk T.A., Pokrovskii M.V., Philippova O.V., Dolzhikov A.A., Pokrovskaiia T.G., Korokin M.V., Gudyrev O.S., Osipova O.A. // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015. Т. 6. № 5. С. 1542-1547.
3. Ниполипидемические эффекты амарантового масла в экспериментальной доxorubicine кардиомиопатии / Преображенская Н.С., Pokrovsky M.V., Berezhnova T.A., Levchenko Yu.A. // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2016. Т. 7. № 3. С. 1017-1021.
4. Иммуномодулирующие, эндотелио- и кардиопротективные эффекты статинов и l-норвалина в условиях эндотоксин- индуцированной эндотелиальной дисфункции / Ивлицкая И.Л., Покровский М.В., Провоторов В.Я., Покровская Т.Г. // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 4. С. 379.
5. Кардиопротективное действие статинов при коронароокклюзионном повреждении миокарда: роль прекондиционирования / Денисюк Т.А., Покровский М.В. // В сборнике: Университетская наука: взгляд в будущее Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета. В 3-х томах. 2016. С. 372-374.

6. Эффективность сочетанного применения статинов и селективного ингибитора аргиназы 2 при эндотоксин-индуцированной патологии / Денисюк Т.А., Покровский М.В., Демченко С.А., Лосенок П.И. // Аллергология и иммунология. 2016. Т. 17. № 1. С. 65.