

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

**Горбатюк Натальи Олеговны**

**«Гиполипидемическое действие суммы тритерпеновых кислот из плодов  
облепихи и клюквы»,**

представленной на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук по специальности

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

**Актуальность.** Почти половины всех смертей в Российской Федерации связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по этой причине страна ежегодно теряет около миллиона человек. Предпринимаемые в последние годы меры сопровождаются улучшением ситуации, однако смертность от сосудистых поражений мозга и сердца в нашей стране по-прежнему намного превышает этот показатель в развитых странах. Фундаментом сердечно-сосудистой патологии является атеросклероз. Наиболее эффективным подходом к решению проблемы его профилактики и лечения является использование лекарственных средств, способных нормализовать липидный обмен и снижать уровень холестерина.

Вещества терпеноидной структуры представляют собой группу соединений, характеризующихся весьма широким спектром биологической активности, включающим способность влияния на липидный обмен. При этом перспективным источником таких веществ могут быть достаточно распространённые и доступные объекты, к числу которых относятся плоды облепихи (*Hippophaë rhamnoides* L.) и клюквы (*Vaccinium oxycoccos* L.). Их широкое использование в пищевой индустрии и фармацевтике ориентировано на относительно ограниченный набор биологически активных соединений с традиционной направленностью фармакологических эффектов. Терапевтический потенциал тритерпеновых соединений этих растений остается маловостребованным, что объясняется их недостаточной изученностью.

Именно поэтому актуальность темы диссертационного исследования Горбатюк Натальи Олеговны, направленного на экспериментальное

обоснование гиполипидемического действия суммы тритерпеновых кислот, полученных из шрота плодов облепихи и клюквы, не вызывает сомнения.

Диссертацию можно рассматривать и как проект, соответствующий задачам Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», поскольку работа касается вопросов импортозамещения и вывода на рынок отечественной инновационной продукции. Автор ставит своей целью обосновать перспективу использования известного и доступного отечественного сырья для получения лекарственных средств, предназначенных для профилактики и лечения социально значимых заболеваний.

Диссертация имеет важное теоретическое значение, поскольку ее результаты вносят существенный вклад в формирование научной базы для целенаправленного поиска и дальнейшего изучения веществ природного происхождения в качестве потенциальных гиполипидемических средств.

Таким образом, представленная диссертация заслуживает высокой оценки с точки зрения ее востребованности и значимости.

Автором четко сформулирована цель работы и комплекс логично выстроенных задач, которые формируют дизайн исследования и структуру диссертации. Методология исследования основывается на патогенетических механизмах атерогенеза и принципах надлежащей лабораторной практики в области доклинических исследований лекарственных средств. Тематика работы, цель проекта и способы ее достижения полностью соответствуют паспорту научной специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (области исследования 1, 3,4 5 соответствующего шифра).

**Степень новизны** результатов диссертации, определяется, прежде всего, тем, что автором впервые проведены целенаправленные экспериментальные фармакологические исследования суммы тритерпеновых кислот, выделенных из шрота плодов облепихи и клюквы. В результате этих исследований диссертантом показана эффективность изученных соединений в условиях экспериментальной твиновой и алиментарной гиперлипидемии, установлено их гиполипидемическое действие, стимулирующее влияние на

желчеобразовательную функцию печени, изучена динамика изменения показателей, характеризующих состояние липидного обмена. Автором установлена способность тритерпеноидов облепихи и тритерпеноидов клюквы при их курсовом назначении потенцировать постгепариновую липолитическую активность сыворотки крови, снижать интенсивность перекисного окисления, устранять развивающийся дисбаланс свертывающей системы, оказывать нормализующее действие на продолжительность свертывания крови на фоне алиментарной гиперлипидемии и проявлять мембранопротекторные свойства. Кроме того, доказана их противовоспалительная активность на моделях острого и хронического воспаления

**Практическая значимость** диссертации также очевидна. Автором получены убедительные доказательства наличия выраженной гипополипидемической активности суммы тритерпеновых кислот облепихи и клюквы. Дизайн эксперимента, надлежащие подходы и регламентированные Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств методы исследования, использованные в диссертации, позволяют квалифицировать ее и как проект, соответствующей статусу опытно-конструкторских работ, выполняемый с целью создания конкретного продукта. Материалы исследования могут быть использованы в качестве элементов регистрационного досье в процессе разработки лекарственных препаратов для профилактики и лечения дислипидемий и ингибирования атерогенеза. Принципиально важно отметить, что препарат, перспективу разработки которого обосновывает диссертант, обеспечен достаточной сырьевой базой, в качестве которой планируется использовать шрот плодов облепихи и клюквы, остающийся после получения других продуктов. Это формирует прочную экономическую основу и технологическую привлекательность проекта.

По результатам исследования оформлено информационное письмо, содержание которого используется в практической деятельности ЗАО «МФПДК «БИОТЭК» и ООО «Молекулярные технологии» (акт внедрения от 27.05.2015 г. и от 01.06.2015 г. соответственно). Также имеется экспертная

оценка о возможности внедрения полученных результатов в ООО «Технология лекарств».

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность** связана с применением адекватных методов исследования, большая часть из которых рекомендуется к использованию при доклиническом изучении гипополидемических средств. Следует отметить весьма широкий набор экспериментальных моделей патологических состояний (острого экссудативного воспаления, хронического аутоиммунного воспаления, гиперлипидемии), физиологических процессов (липолиза, всасывания, желчеобразования) в которых задействованы ключевые патогенетические механизмы атерогенеза. При этом, автор изучал активность исследуемых объектов в сравнении с общепризнанными референтными препаратами, что давало возможность объективно оценить выраженность эффектов. Это, в сочетании с оценкой рационально подобранных и информативных биохимических и мофологических показателей позволило автору не только выявить имеющиеся эффекты у исследуемых объектов, но и получить данные, характеризующие наиболее вероятные механизмы гипополидемического действия.

Обоснованность научных положений и выводов обеспечена логически выстроенным дизайном исследования и набором показателей, которые использовались для формирования доказательной базы.

К аргументам, свидетельствующим о соответствии диссертации указанным выше критериям, следует отнести и ее весьма значительный, более чем достаточный для работы соответствующего статуса, объем выполненных автором экспериментальных исследований и их высокий методический уровень. Испытания проведены на выборках, достаточных для получения репрезентативных данных. Достоверность результатов работы подтверждается корректным использованием аппарата статистического анализа, с помощью которого были обработаны полученные результаты.

Достаточно широкая апробация материалов диссертации путем обсуждения ее результатов на научных форумах, в т.ч. международного

уровня, а также факт опубликования материалов исследования в 5 российских рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК, свидетельствуют о положительной оценке полученных данных научным сообществом.

Практические рекомендации, сформулированные автором по результатам выполненной работы, безусловно, имеют под собой серьезные основания. Более того, по моему мнению, они могут быть даже несколько расширены, в частности, в отношении перспектив поиска и изучения различных групп веществ терпеноидной природы, как исследованных так и других растительных объектов. Хотелось выразить надежду, что автор и научный руководитель диссертации продолжат работу в этом направлении.

Диссертация имеет традиционную структуру, которая содержит все регламентируемые ГОСТ Р 7.0.11-2011 элементы, хорошо и детально рубрифицирована.

Обзор литературы посвящен характеристике современного состояния исследований по поиску гипополипидемических препаратов растительного происхождения и гипополипидемической терапии атеросклероза. В этой главе автор приводит современные представления о патогенезе атеросклероза, использующиеся приемы гипополипидемической фармакотерапии атеросклероза и ее осложнения, обозначает основные направления поиска гипополипидемических препаратов растительного происхождения, характеризует биологическую активность тритерпеновых соединений и перспективы их использования в качестве гипополипидемических препаратов. Приведенные данные логически обосновывают целесообразность выполненных автором исследований и формулировки конкретных задач представленного проекта

«Материалы методы» охарактеризованы очень подробно, соответствующий раздел диссертации (глава 2) детально структурирован, но, вместе с тем, его рубрификация не везде соответствует принципу систематизации, который предложил сам автор. Методы исследования разбиты на общие, отражающие экспериментальные модели и виды оцениваемой активности, а также «лабораторные» методы, включающие

исследования биохимических показателей в качестве критериев для оценки этой активности. В то же время, оценка желчесекреторной функции печени была отнесена к «лабораторным» методам.

Методология и дизайн исследования обоснованы, весьма рациональны, полностью адекватны поставленным задачам. Однако, методология и дизайн могли бы быть более наглядно проиллюстрированы схемой или таблицей, отражающими общую структуру и последовательность исследований диссертанта.

Главы 3, 4 и 5 отражают результаты собственных исследований по изучению безопасности и гиполипидемической активности суммы тритерпеноидов, оценке некоторых механизмов гиполипидемического действия и изучение плеiotропных эффектов суммы тритерпеноидов из плодов облепихи и клюквы, соответственно. Каждая из глав завершается заключением, в котором обсуждаются и обобщаются полученные результаты.

В шестой главе сформулировано заключение, представляющее собой констатацию основных результатов исследования и конкретные выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам и свидетельствуют об их успешном решении.

Диссертация характеризуется внутренним единством и направленностью полученных результатов на решение соответствующей прикладной задачи. Утверждения автора аргументированы и оценены по сравнению с другими известными примерами.

В завершении приводятся практические рекомендации и список использованной литературы, включающий 289 источников, из которых более двухсот опубликованы в зарубежных изданиях. Автором цитируются как старые классические работы фундаментального характера, так и источники, отражающие современные научные данные, полученные за последние пять лет.

Диссертация иллюстрирована 24 надлежащим образом оформленными таблицами и 10 рисунками.

Диссертация написана литературным языком, надлежащим образом оформлена, легко и с интересом читается. Заслуживает высокой оценки четкость и конкретность ключевых формулировок: целей, задач, положений, выносимых на защиту, заключений и выводов. Автореферет диссертации оформлен в соответствии с действующим стандартом, полностью отражает ее содержание и дает полное представление о работе.

Работа производит очень хорошее впечатление, а ее результаты представляют несомненный научный и практический интерес.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

К отдельным замечаниям и рекомендациям, возникшим при анализе диссертации, считаю возможным следует отнести следующие.

- 1) Перечень сокращений следовало поместить после основного текста.
- 2) В заголовке главы 1 диссертации отсутствует фраза «(обзор литературы)», имеющаяся в формулировке названия соответствующего раздела в оглавлении.
- 3) Имеют место отдельные лексические погрешности в формулировках некоторых фраз (с.70, 79, 84): «...некоторую тенденцию к увеличению количества общих липидов крови относительно интактных животных» (правильно: относительно соответствующего показателя интактных животных), «снижение уровня триглицеридов в крови как по отношению к контрольным (на 24%)...» (правильно: по отношению контролю или показателям контрольных животных), «введение животным препарата сравнения ципрофибрат в дозе 50 мг/кг значительно уступало по гиполипидемическому действию исследуемым объектам» (введение не может уступать объектам)
- 4) Определение «Медикаментозная гиполипидемическая терапия», как профессиональный жаргонизм целесообразно заменить на «Фармакотерапию гиперлипидемии».
- 5) Опечатка на странице 99 (заголовок).

Указанные замечания, часть из которых носит дискуссионный характер, не существенны, не снижают ценности и весьма высокой общей оценки диссертационной работы Горбатюк Натальи Олеговны.

## Заключение

Резюмируя вышеизложенное, считаю, что значительный объем выполненных экспериментальных исследований, их бесспорные научная новизна и практическая значимость, высокий методический уровень в сочетании с убедительной доказательной базой и внедрением полученных результатов позволяют квалифицировать диссертацию Горбатюк Натальи Олеговны как научно-квалификационную работу, в которой изложены новые научно обоснованные решения и разработки, имеющие существенные значение для отечественного здравоохранения и науки.

Работа соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук и обозначенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Заведующий базовой кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) доктор фармацевтических наук (14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология, 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела)

 Чучалин Владимир Сергеевич

634050, г. Томск, Московский тракт, 2/7, [phtech@ssmu.ru](mailto:phtech@ssmu.ru), 8 (3822) 901-101, внутренний 1801, (моб.) 8-913-116-43-43





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

1. Гиполипидемическое действие леукомизина на модели острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом / Роднова Е.А., Иванов В.В., Ледюкова С.И., Чучалин В.С., Ратькин А.В., Рахимова Б.Б., Хабаров И.А., Адекенов С.М. // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т. 12. № 1. С. 43-48.
2. Эффекты гроссгемина и гроссмизина при модели острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом / Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Венгеровский А.И., Адекенов С.М., Чучалин В.С. // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. № 1. С. 67-72.
3. Гиполипидемическое действие сесквитерпеновых лактонов арглабина и ахиллина на модели острой гиперлипидемии / Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Пфаргер Ю.А., Иванов В.В., Адекенов С.М., Рязанцева Н.В., Чучалин В.С., Венгеровский А.И. // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 5 (89). С. 40-43.
4. Цитотоксические и гиполипидемические свойства арглабина на культуре клеток гепатомы крыс / Ратькин А.В., Пфаргер Ю.А., Иванов В.В., Адекенов С.М., Чучалин В.С., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. // В мире научных открытий. 2015. № 8.2 (68). С. 774-789.
5. Эффективность людартина и леукомизина при острой экспериментальной гиперлипидемии, индуцированной этанолом / Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Венгеровский А.И., Адекенов С.М., Чучалин В.С. // Бюллетень сибирской медицины. 2015. Т. 14. № 4. С. 54-59.
6. Влияние людартина и гроссгемина на экспериментальную гиперлипидемию, индуцированную тритоном WR 1339 / Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Чучалин В.С., Адекенов С.М., Венгеровский А.И. // Атеросклероз. 2015. Т. 11. № 4. С. 33-36.

7. Гиполипидемическое действие гроссмизина в экспериментах *in vivo* и *in vitro* / Иванов В.В., Ратькин А.В., Пфаргер Ю.А., Кайдаш О.А., Адекенов С.М., Чучалин В.С., Венгеровский А.И. // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 6 (96). С. 43-48.
8. Гиполипидемический эффект арглабина в клеточной культуре гепатомы / Ратькин А.В., Пфаргер Ю.А., Иванов В.В., Адекенов С.М., Кайдаш О.А., Чучалин В.С., Новицкий В.В. // Бюллетень сибирской медицины. 2015. Т. 14. № 6. С. 75-80.
9. Влияние сесквитерпенового  $\gamma$ -лактона ахиллина на уровень липидов и экспрессию мРНК ключевых генов метаболизма липидов в клеточной культуре гепатомы линии НТС / Пфаргер Ю.А., Иванов В.В., Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Цыганов М.М., Чучалин В.С., Адекенов С.М., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. // Атеросклероз. 2016. Т. 12. № 1. С. 5-12.
10. Влияние ахиллина на экспрессию генов метаболизма липидов в культуре клеток / Ратькин А.В., Пфаргер Ю.А., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Цыганов М.М., Чучалин В.С., Адекенов С.М., Новицкий В.В. // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15. № 4. С. 84-90.