

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Батищевой Галины Александровны на диссертационную работу Давыдовой Виктории Владимировны «Гепатопротекторные свойства извлечений из кориандра посевного травы (*Coriandrum Sativum* L. herba) при токсическом поражении печени», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Токсическое поражение печени является одним из наиболее распространенных факторов возникновения гепатобилиарной патологии. Это обусловлено абсолютным ростом контактов населения промышленно развитых стран с гепатотоксичными ксенобиотиками, включая средства бытовой, промышленной и сельскохозяйственной химии. Необходимость эффективной фармакологической коррекции заболеваний гепатобилиарной системы является одной из актуальных задач современной медицины.

Для профилактики и лечения заболеваний печени достаточно широко используются антиоксиданты, которые влияют на процессы свободнорадикального окисления. Среди препаратов, действующих на стадии образования свободных радикалов, их связывания и разрушения, а также утилизации продуктов окисления, особое внимание уделяется антиоксидантам природного происхождения. В качестве гепатопротекторных средств в настоящее время значительный интерес представляют антиоксиданты флавоноидной структуры. Благодаря широкому спектру фармакологической активности, низкой токсичности, а также возможности длительного применения без риска возникновения побочных реакций флавоноидсодержащие препараты широко применяются в медицине и ветеринарии.

Известное растение – кориандр посевной имеет в своем полифенольном составе более 20 флавоноидов, среди которых наиболее активными являются рутин и кверцетин. Данные соединения представляют

клинический интерес для разработки новых препаратов с гепатопротекторным действием.

С учетом вышеизложенного, проведение диссертационного исследования, направленного на изучение гепатопротекторных свойств извлечений из кориандра посевного травы при токсическом поражении печени в настоящее время является необходимым и своевременным, а данное направление исследований является актуальным для фармакологии, клинической фармакологии.

Научная новизна

Автором впервые получены водное и 40%-спиртовое извлечения из кориандра посевного травы. При этом доказано, что применение водного извлечения кориандра посевного оказывает выраженное желчегонное действие, достоверно превышающее действие извлечений из кукурузных рылец в опытах с интактными животными, и сопоставимое с действием Карсила и Хофитола в условиях экспериментального гепатита.

В исследовании впервые установлено, что водное извлечение кориандра посевного при пероральном введении в дозе 150 мг/кг обладает гепатопротекторным действием, равнозначным либо по некоторым показателям превышающим действие препаратов сравнения при токсическом поражении печени тетрахлорметаном и этанолом.

Полученные автором данные позволили определить главный механизм гепатопротекторного действия, направленный на восстановление про-антиоксидантного равновесия. Установленные корреляционные взаимосвязи между биохимическими маркерами сыворотки крови и печени убедительно показали, что в проявлении гепатозащитного действия флавоноидных соединений кориандра большое значение имеет снижение интенсивности перекисных процессов со стабилизацией мембран гепатоцитов.

Значимость выводов и рекомендаций, сформулированных для практики

Результаты выполненного исследования свидетельствуют о гепатопротекторной и желчегонной активности водного и спиртового извлечения кориандра посевного в условиях токсического поражения печени на различных экспериментальных моделях.

Автором обоснована высокая значимость коррекции про-антиоксидантного равновесия для формирования гепатозащитного действия препаратов на основе соединений флавоноидной структуры.

Полученные данные о прямой корреляционной связи между степенью активности маркеров антиоксидантной системы печени и гепатопротекторными свойствами извлечений из кориандра посевного травы обосновывают перспективность дальнейших доклинических исследований разработки новых гепатопротекторных лекарственных средств.

Результаты проведенного исследования внедрены и используются в программах преподавания в высших учебных заведениях медицинского профиля и работе научного отдела восстановительной гастроэнтерологии филиала Железноводской клиники ФГБУ «Пятигорский ГНИИК ФМБА России».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Давыдовой В.В. по научно-методическому исполнению отвечает современным требованиям, все исследования выполнены методически правильно в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Объем проведенных экспериментальных исследований (468 крыс линии Wistar) достаточен для получения репрезентативных результатов. В работе использованы классические модели поражения печени, современное оборудование, биохимические и гистоморфологические методы. Статистическая обработка данных проводилась с применением

дисперсионного и корреляционного анализа. Критерии статистической обработки подтверждают достоверность и объективность полученных результатов.

Содержание диссертации

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле, состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их заключений), обсуждения результатов, практических рекомендаций, выводов.

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 39 рисунками. Список литературы включает 261 источник, из которых 170 на русском языке и 91 на иностранных языках.

Представление результатов исследования выполнено в логической последовательности соответственно главам диссертации.

Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, вытекающие из этого цель и задачи.

«Обзор литературы» (1 глава) посвящен анализу данных предшествующих отечественных и зарубежных авторов о причинах и механизмах развития патологии печени, подчеркивается необходимость дальнейшего изучения механизмов развития данной патологии для обоснованного поиска новых лекарственных соединений с гепатопротекторным действием.

Во второй главе представлено детальное описание материалов и методов исследования, серий экспериментов, выполненных на крысах линии Wistar; с использованием биохимических и функциональных маркеров поражения печени на классических моделях поражения печени тетрахлорметаном и этанолом, с выполнением гистоморфологического исследования.

В третьей главе описаны результаты изучения острой токсичности, определения эффективных терапевтических доз водного и 40%-спиртового

извлечений кориандра посевного на модели поражения печени тетрахлорметаном, а также данные о состоянии детоксицирующей и желчевыделительной функций печени у крыс при пероральном введении исследуемых извлечений и препаратов сравнения.

В четвертой главе приведены результаты изучения гепатозащитного действия исследуемых извлечений и препаратов сравнения на модели поражения печени тетрахлорметаном.

В пятой главе описаны результаты определения гепатозащитного действия исследуемых извлечений и препаратов сравнения на модели поражения печени этанолом.

Шестая глава содержит результаты оценки антиоксидантного действия водного извлечения кориандра посевного и препаратов сравнения, и их влияния на интенсивность перекисных процессов и систему антиоксидантной защиты печени при токсическом поражении тетрахлорметаном и этанолом.

Завершает автор представление полученных результатов их обсуждением в виде заключения с обсуждением результатов, что позволяет убедительно обосновать практические рекомендации. Выводы и положения, выносимые на защиту, соотносятся с целью и задачами исследования.

Основные результаты диссертационной работы Давыдовой В.В. с достаточной полнотой отражены в автореферате, 12 публикациях, в том числе 9 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для изложения основных результатов диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертационного исследования нет. В диссертации имеются единичные грамматические и стилистические ошибки. Указанные недочеты принципиально не отражаются на общей положительной оценке работы.

При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) Каковы источники сырья для промышленной разработки препаратов из кориандра посевного ?
- 2) Какова стоимость получения водного и 40%-спиртового извлечений из кориандра посевного ?
- 3) Каковы перспективы разработки лекарственных форм извлечений из кориандра посевного при продолжении доклинических исследований ?
- 4) Какие направления внедрения в клиническую практику изученных соединений можно предположить помимо гепатологии ?

Заключение

Диссертационная работа Давыдовой Виктории Владимировны «Гепатопротекторные свойства извлечений из кориандра посевного травы (*Coriandrum Sativum* L. herba) при токсическом поражении печени», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ю.К. Василенко, и представленная на представление на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет Д. 208.008.02 в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, является законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной задачи – экспериментальное обоснование гепатопротекторных свойств извлечений из кориандра посевного травы в условиях острого токсического поражения печени тетрахлорметаном и этанолом, что имеет важное научно-практическое значение. По актуальности, новизне, методическому уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов, работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., а соискатель достоин присуждения

ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,
профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России

Г.А. Батищева

394005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
E-mail: secr@vsmaburdenko.ru; тел.: (473)259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:

Секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук
«12» сентября 2018 г.



Л.А. Титова

Сведения об официальном оппоненте
по диссертации Давыдовой Виктории Владимировны «Гепатопротекторные свойства извлечений из кориандра посевного травы (Coriandrum Sativum L. herba) при токсическом поражении печени» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Ф.И.О. оппонента	Батищева Галина Александровна
Год рождения, гражданство	1959 г.р.; Российская Федерация
Ученая степень и отрасль науки, ученое звание	Доктор медицинских наук по специальности фармакология, клиническая фармакология, профессор
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
Занимаемая должность	Заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
Почтовый индекс, адрес	394036, г.Воронеж, ул. Студенческая, д.10
Телефон	+7(473) 265-68-47
Адрес электронной почты	bat13@mail.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Гепатиты в клинической практике и их фармакологическая коррекция / Е.Н. Музалевская, В.А. Николаевский, Ю.Н. Чернов, Г.А. Батищева и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12. – № 2. – С. 537-547. 2. Системные эффекты мелатонина в регуляции физиологических функций организма / Е.Н. Беляева, Г.А. Батищева, Ю.Н. Чернов и др. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12. – №3. – С. 675-678. 3. Лекарственно-индуцированные поражения печени и вопросы их фармакологической коррекции / М.Н. Сомова, Е.Н. Музалевская, В.А. Николаевский, А.В. Бузлама, Г.А. Батищева и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. – № 9. – С. 38-43. 4. Информационная система для контроля побочного действия лекарственных препаратов / С.Д. Кургалин, Г.А. Батищева, А.В. Максимов и др. // В сборнике: Информатизация процессов формирования открытых систем на основе СУБД, САПР, АСНИ и систем искусственного интеллекта. Министерство образования и науки РФ, Вологодский государственный университет, Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности, Федеральное государственное унитарное предприятие «Всероссийский научно-

	исследовательский институт межотраслевой информации — федеральный информационно-аналитический центр оборонной промышленности». — 2015. — С. 81-82. 5. Скваден: физиологические и фармакологические свойства / Е.Н Музалевская, Л.А. Мирошниченко, В.А. Николаевский, И.Б. Ушаков, Ю.Н. Чернов, В.В. Алабовский, Г.А. Батищева и др. // экспериментальная и клиническая фармакология. — 2015. — Т. 78. — №6. — С.30-36. 6. Гепатотоксичность противотуберкулезных лекарственных препаратов / Г.А. Батищева, Ю.Н. Чернов, Е.С. Кетова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2017. — Т. 16. — №1. — С. 79-83.
--	---

Заведующая кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Г.А. Батищева

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой заверяю:

Начальник УК ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России



С.И. Скорынин

« 12 » сентября 2018 г.