

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента,

доктора медицинских наук, доцента РОМАНОВА Б.К.

на диссертационную работу МУХАММЕД Ариж Абделькаримовны «Исследование гиполипидемических свойств веществ природного происхождения на основе чеснока, растительных масел и пищевых волокон (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

### **Актуальность темы**

По своей распространенности, роли в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и развитии их осложнений, атеросклероз может быть вполне отнесен к числу социально значимых заболеваний. На развитие атеросклероза оказывает влияние комплекс этиологических факторов. Помимо гиперхолестеринемии и повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в литературе указывается несколько десятков дополнительных факторов, которые вносят определенный вклад в развитие атеросклероза: триглицериды, мелкие плотные и окисленные липопротеины низкой плотности, медиаторы воспаления, фибриноген, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и другие факторы. Тем не менее, основной причиной развития заболевания является увеличение в циркулирующей крови уровня холестерина, развитие гиперхолестеринемии и гиперлипидемии. Таким образом учитывая, что АС характеризуется набором определённых морфологических, гистологических и гемореологических изменений в крупных сосудах, действительными целями при лечении атеросклероза должны стать остановка роста атеросклеротических поражений, сокращение липидного ядра и стабилизация бляшки, что в конечном итоге должно привести к регрессии поражения.

Медикаментозное лечение гиперлипидемических отклонений составляют средства воздействия, главным образом, на нарушение липидного обмена. Причинами отказа от гиполипидемической терапии являются как побочные эффекты лекарственных препаратов, так и необходимость изменять свое поведение или привычки при проведении терапии и т.д.

Среди потенциальных гиполипидемических лекарственных средств особое место по праву занимают традиционные натуральные продукты. В свете последних литературных данных, актуальным представляется применение натуральных препаратов на основе чеснока, растительных масел (амарантового, льняного и оливкового), а также пищевых волокон (пектина, альгината и хитозана). Тем не менее, в литературе нет данных о сравнительном изучении

гиполипидемических свойств упомянутых средств. В последнее время также значительно повысился интерес к комбинированным препаратам природного происхождения, воздействующим на различные звенья патогенетического процесса. Так, применение натуральных поликомпонентных составов позволяет усилить известные полезные свойства каждого из ингредиентов, воздействуя на различные этапы атерогенеза. Между тем, экспериментальных работ, направленных на создание новых гиполипидемических натуральных комплексов, недостаточно.

В связи с этим научную и практическую актуальность приобретают сравнительный анализ гиполипидемических свойств веществ природного происхождения на примере порошка чеснока, масел амарантового, льняного и оливкового а также волокон пектина, альгината и хитозана, отдельный и комбинированный.

Цель работы – разработать, обосновать и апробировать в ходе доклинических исследований безопасный гиполипидемический комплекс на основе чеснока, растительного масла (амарантового, оливкового или льняного) и волокон (пектина, альгината или хитозана) для потенциального использования как при легких формах нарушения липидного обмена, так и в сочетании со статинами и другими медикаментозными препаратами гиполипидемической направленности. Данный подход призван оптимизировать пути лечения дислипидемии и атеросклероза на ранних стадиях.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, с использованием эффективных и современных методик лабораторного анализа и клинико-диагностического обследования. Выбранные методики и использованная аппаратура обеспечивают адекватный подход к решению поставленных цели и задач. Выводы объективно отражают результаты исследований, четко сформулированы, имеют важное теоретическое и практическое значение.

Диссертация изложена на 164 стр. машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, включающих 4 главы, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, аббревиатуры, списка литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 21 графическими рисунками и 12 таблицами. Библиография включает 102 отечественных и 213 зарубежных источника.

На основании полученных результатов автором проведен сравнительный анализ гиполипидемических свойств чеснока, масел (оливкового, льняного и амарантового) и пищевых волокон (хитозана,

альгинатов и пектина), влияющих на показатели липидного спектра крови при экспериментальных моделях гиперлипидемии у крыс, выявлены наиболее перспективные сочетания. Выполнен сравнительный анализ гиполипидемических свойств одного из наиболее перспективных сочетаний изучаемых веществ (чеснока, масла амарантового и хитозана). Новая комбинация рекомендована для проведения дальнейших клинических испытаний и разработки лекарственного препарата. Доказана безопасность нового сочетания на основе чеснока, масла амарантового и хитозана и тем самым аргументирована возможность назначения комбинации для длительного использования. Рассмотрены механизмы действия новой комбинации веществ на примере: выявления эмульгирующих свойств у порошка чеснока в изученных маслах; сравнения сорбирующих свойств изученных волокон относительно триглицеридов и жирных кислот; доказаны антиоксидантные свойства новой комбинации. Полученные сведения позволяют усовершенствовать лечение легких форм дислипидемии путем сочетания с традиционными препаратами медикаментозной терапии, а следовательно снижения дозы и побочных эффектов последних.

Опубликованные печатные работы полностью отражают результаты диссертации.

В обзоре литературы на основе анализа более 300 современных отечественных и зарубежных источников раскрывается роль различных теорий патогенеза атеросклероза, приводятся современные принципы профилактики и лечения этого заболевания, включая традиционную, лекарственную терапию и связанные с ней побочные эффекты. В обзоре излагаются гиполипидемические свойства чеснока, масел с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот (амарантового, льняного и оливкового), а также пищевых волокон на примере пектина, альгината и хитозана.

В главе, описывающей материалы и методы, представлена характеристика 328 белых беспородных крыс-самцов, описываются схема и модели эксперимента, приводится информация об изучаемых веществах и препаратах сравнения, методах исследования, использованной аппаратуре, изучаемых параметрах, подробно приводится ход исследования, объективные и адекватные статистические методы обработки данных.

В главах результатов исследования проводятся результаты исследования гиполипидемических свойств отдельного и сочетанного применения чеснока, амарантового, льняного и оливкового масел, а также волокон хитозана, пектина и альгината на витаминной и твиновой моделях экспериментальной гиперлипидемии. Автором показано разнонаправленное воздействие изучаемых веществ на основные показатели липидного спектра крови животных, так

порошок чеснока статистически значимо лучше снижает триглицериды, хитозан статистически значимо лучше снижал общий холестерин, амарантовое масло статистически значимо лучше снижает липопротеины низкой плотности и повышает липопротеины высокой плотности. При сравнительном изучении гиполипидемических свойств парных сочетаний исследуемых веществ, автором выявлены следующие перспективные сочетания: порошок чеснока/ амарантовое масло, хитозан/ амарантовое масло. Автором доказано, что комплекс веществ на основе порошка чеснока, амарантового масла и хитозана статистически значимо лучше снижает основные показатели липидного спектра крови: При данном сочетании достигается максимально выраженный в рамках исследования гиполипидемический эффект.

Автором доказаны безопасность нового сочетания, приведены некоторые аспекты возможного механизма действия комбинации среди которых эмульгирующие свойства чеснока, сорбирующие свойства хитозана и антиоксидантные свойства комбинации.

В обсуждении результатов автор анализирует данные, свидетельствующие о понижении уровней атерогенных липидов и повышении содержания антиатерогенных при использовании нового состава на основе чесночного порошка, амарантового масла и хитозана, а также данные безопасности этого комплекса. В главе называются возможные механизмы гиполипидемического и антиатерогенного действия полученного состава, основанные на: нормализации баланса между продуктами перекисного окисления липидов и активностью системы антиоксидантной защиты; эмульгирующих свойствах чеснока; и сорбционных свойствах пищевых волокон.

Таким образом, диссертация опирается на достаточное число наблюдений. Выводы соответствуют результатам исследования, они четко сформулированы и имеют как теоретическое, так и практическое значение.

### **Достоверность и новизна полученных результатов**

На основании современных клинических, лабораторных методов диагностики автором впервые на репрезентативной выборке животных (крыс) с 2 формами экспериментально вызванной гиперлипидемии, изучена, сравнена и проанализирована гиполипидемическая эффективность отдельного и сочетанного применения веществ природного происхождения на примере порошка чеснока, масел амарантового, льняного и оливкового, а также волокон пектина, альгината и хитозана отдельно и в различных комбинациях.

Впервые на основании сравнительного скрининга гиполипидемических свойств веществ порошка чеснока, растительных масле льняного, амарантового и оливкового, волокон пектина,

альгината и хитозана получено и экспериментально обосновано сочетание природных веществ на основе порошка чеснока, амарантового масла и хитозана в гиполипидемическом поликомпонентном комплексе. Данные свойства нового состава сравнены с гиполипидемической активностью БАДов «АлисаТ», «Омегатрин» и препарата «Флувастатин». Доказаны безопасность и антиоксидантный потенциал действия нового поликомпонентного состава. Впервые сравнены сорбирующие свойства хитозана, пектина и альгината относительно жирных кислот и триглицеридов, у чеснока порошка в исследуемых маслах, амарантовом, льняном и оливковом, найдены различные по силе эмульгирующие свойства.

Основные положения и результаты работы внедрены в практику и используются в лекционном курсе и на практических занятиях по темам «Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему», «Гиполипидемические средства», в научно-исследовательской работе кафедры фармакологии, а также при разработке методических рекомендаций, учебных пособий и практикумов для студентов кафедры фармакогнозии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

В работе имеются несущественные недостатки: при проведении скрининга гиполипидемических свойств изучаемых веществ на первых 2-х этапах, сравнение не проводится с Флувастатином. Также недостаточно внимания уделяется сопутствующим гиполипидемическому действию фармакодинамических и фармакологических изменениям на уровне стенки артерии. В работе не рассмотрено влияние изменения режима дозирования на силу получаемого гиполипидемического эффекта. Отмечая данные недостатки, хотелось бы подчеркнуть, что они носят непринципиальный характер и существенно не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Практическая значимость диссертационной работы не вызывает сомнений. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов докторских диссертаций.

Результаты проведенных исследований соответствуют пунктам 1, 3 и 5 паспорта специальности.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Мухаммед Ариж Абделькаримовны на тему: «Исследование гиполипидемических свойств веществ природного происхождения на основе чеснока, растительных масел и пищевых волокон (экспериментальное исследование)», является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы совершенствования лечения легких форм дислипидемии посредством

разработки безопасного поликомпонентного натурального комплекса веществ, и имеющей существенное значение для клинической фармакологии, фармакогнозии, практической медицины и кардиологии, что соответствует требованиям п.п.9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор исследования достоин присуждения степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

доктор медицинских наук, доцент,  
директор Центра экспертизы  
безопасности лекарственных средств  
ФГБУ «Научный центр экспертизы  
средств медицинского применения»  
Минздрава России

Б.К. РОМАНОВ

Подпись д.м.н., доцента Б.К. РОМАНОВА заверяю

127051, г. Москва, ул. Петровский бульвар, д.8, тел. (495) 234-61-06,  
e-mail: [bkr@ya.ru](mailto:bkr@ya.ru)

#### Публикации, близкие к тематике диссертационного исследований

1. Состав липофильной фракции экстракта валерианы. Гусейнов МД, Зилфикаров ИН, Романов БК, Аляутдин РН. Фармация. 2012. № 3. С. 24-26.
2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Романов БК, Преферанская НГ, Чубарев ВН. Российский медицинский журнал. 2012. № 3. С. 44-49.
3. Стресс-протекторная фитотерапия. Аляутдин РН, Гусейнов МД, Зильфикаров ИН, Романов БК. Биомедицина. 2011. Т. 1. № 3. С. 115-119.