

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Ферубко Екатерины Владимировны на тему: «Экспериментальная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения многокомпонентными растительными лекарственными средствами», представленную к защите в диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность работы. В настоящее время поиск перспективных источников получения новых лекарственных средств на основе субстанций растительного происхождения является перспективным направлением в фармакологии. Расширение номенклатуры лекарственных препаратов с использованием отечественных видов сырья отвечает современным требованиям к созданию инновационных лекарственных средств. Анализ ассортимента лекарственных препаратов отечественного производства, предназначенных для лечения заболеваний органов пищеварения, показал о необходимости разработки многокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения. В связи с этим, диссертационная работа Ферубко Е.В., посвященная фармакологическому исследованию новых многокомпонентных средств растительного происхождения, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения, весьма актуальна. Руководствуясь современными требованиями к проведению доклинических исследований лекарственных средств растительного происхождения, сформулированы цель и задачи исследования.

Научная новизна. Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что соискателем по данным анализа литературы и разработанного алгоритма предложены рациональные составы новых растительных лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний органов пищеварения, отличающиеся комплексным составом биологически активных веществ и обеспечивающие целостный подход к фармакотерапии заболеваний. Комплексное растительное средство «Пентафит» с широким спектром фармакологического действия обеспечивает выраженный фармакотерапевтический эффект при повреждениях печени. Его курсовое введение животным в экспериментально-терапевтической дозе при токсических поражениях печени сопровождается ранним снижением цитолиза и холестаза, структурных нарушений, инволюции их и активацией регенераторных

процессов. По эффективности новое созданное многокомпонентное средство превосходит действие референтного препарата.

В следующей серии опытов установлена выраженная фармакотерапевтическая эффективность комплексного средства «Октафит», превосходящая препараты сравнения. Полученный экстракт повышает резистентность слизистой желудка, ускоряет регенерацию, способствует нормализации морфофункционального состояния желудка. Данное средство предупреждает повреждающее действие стрессовых факторов; при курсовом его введении животным наблюдается закономерное снижение индекса Паулса для кровоизлияний, эрозий и отсутствие грубых полосовидных язв, что характеризует «Октафит» как эффективное гастропротективное средство.

Для лечения и профилактики холецистита, часто сопутствующего повреждениям печени, создано многокомпонентное средство «Гексафит», содержащий широкий спектр биологически активных веществ и обеспечивающий многостороннее влияние на функции гепатобилиарной системы. Показано, что указанное средство в экспериментально-терапевтической дозе оказывает выраженное фармакотерапевтическое влияние при повреждениях печени и желчного пузыря.

Выраженная фармакотерапевтическая эффективность указанных комплексных средств при повреждениях органов пищеварения обусловлена содержанием в них широкого спектра биологически активных веществ. Преимущественный вклад фенольных веществ данных средств в конечный эффект доказан в специальных экспериментах и связан с базисным мембраностабилизирующим действием, реализация которого обусловлена антиоксидантной активностью фенольных соединений, обеспечивающих как прямое антирадикальное, так и опосредованное действие. При этом у многокомпонентных препаратов выраженный защитный эффект достигается благодаря их адаптивным свойствам, координации фармакологического действия биологически активных веществ (БАВ) посредством их взаимодополнения и взаимоусиления. Созданные новые комплексные растительные средства дополняют реестр востребованных отечественных лекарств, позволяют повысить эффективность лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения, ограничить импорт аналогов. В целом полученные результаты исследований могут служить основой для развития перспективного направления в экспериментальной и клинической фармакологии по созданию и применению многокомпонентных растительных средств как фармакотерапевтических систем.

Практическая значимость. В работе предложены общие подходы к созданию оригинальных растительных композиций. Полученные в ходе фармакологических исследований результаты дополняют информационный массив по многокомпонентным растительным препаратам. Практическая значимость работы заключается в использовании результатов в лаборатории фармакологии АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», учебном процессе и научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «Компания ХОРСТ» и государственного предприятия «Бурят-Фармация» Минздрава Республики Бурятия. Разработаны и предложены новые способы получения комплексных средств, на которые получены патенты РФ (патент № 2689379 от 05.03.2019, патент № 2711048 от 10.01.2019, патент № 2700681 от 13.06.2019) с декларацией соответствия Евразийского экономического союза за № ЕАЭС N RU Д- RU.АЖ50.В.03294/20 от 05.08.2020.

Структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 224 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 367 источников, в том числе 157 - на иностранных языках. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 33 таблицами.

Во введении подчеркнута актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы (глава 1) рассмотрены вопросы по этиологии и патогенезу заболеваний органов пищеварения. Представлены данные литературы о современных подходах к фармакотерапии заболеваний органов пищеварения, включая использование лекарственных растительных препаратов. Обзор литературы достаточно полно отражает актуальность проблемы. На основании полученной информации диссертантом сделан вполне обоснованный вывод о необходимости разработки многокомпонентных лекарственных средств и сформулированы цель и задачи исследования.

Глава 2 включает сведения об объектах исследования, характеристике и обосновании методов определения фармакотерапевтической эффективности созданных растительных средств.

В главе 3 представлены материалы по разработке адаптированной концептуальной модели-схемы по созданию новых многокомпонентных растительных средств.

В главе 4 представлены материалы по определению фармакотерапевтической эффективности «Октафита» при язвенной болезни в эксперименте. Приведены данные по его гастропротективному влиянию при нейрогенной и острой аспириновой язвах, а также при хронической бутидионовой язве у крыс. Доказано, что «Октафит» повышает резистентность слизистой желудка, ускоряет регенерацию, нормализует морфофункциональное состояние желудка, при этом фармакотерапевтическая эффективность его превосходит препараты сравнения.

В главе 5 содержатся результаты исследований по оценке фармакотерапевтической эффективности «Пентафита» при повреждениях печени. При исследовании гепатопротективной эффективности «Пентафита» использованы модели тетрахлометанового и D-галактозаминового повреждений печени. Полученные результаты обработаны методами статистики и не вызывают сомнений в достоверности.

В главе 6 показаны данные изучения желчегонного действия «Гексафита» в условиях экспериментального холецистита, гепатопротективной эффективности при тетрахлометановом и D-галактозаминовом гепатитах. Приведены результаты изучения фармакологической активности суммы фенольных соединений.

В главе 7 приводится анализ фармакологических исследований новых многокомпонентных средств, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения, охарактеризованы особенности их фармакотерапевтического влияния и сформулированы общие закономерности, а также приведены некоторые отличительные особенности каждого препарата. На основании полученных результатов в сопоставлении с имеющимися данными заключается соискателем, что ограничение свободнорадикального окисления липидов и стабилизация мембран клеток при поражениях желудка и органов гепатобилиарной системы является важнейшим молекулярно-биологическими механизмами в действии указанных средств.

Выводы диссертации являются логическим завершением экспериментальных исследований соискателя и полностью отражают содержание научной работы.

Степень обоснованности заключений и выводов, сформулированных в диссертации. Основные положения диссертации отражены в 45 печатных работах, из них 18 статей - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 2 монографии, 3 патента РФ. Во всех работах отмечается определяющий вклад соискателя, являющегося основным автором. Опубликованные научные труды автора в полной мере отражают основные положения диссертации.

Результаты диссертационных исследований были представлены и обсуждены на конференциях международного и всероссийского уровней.

Диссертационную работу отличает целостность проведенных исследований, последовательность и логичность изложения материала.

Полученные в ходе исследований результаты достоверны, выводы аргументированы.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с действующими требованиями и полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Несмотря на положительную оценку, имеются вопросы.

1. На основании каких данных составлялись исходные сборы для получения экстрактов?
2. Как соотносятся компоненты созданных исходных сборов к традиционным рецептурам препаратов?
3. В чем заключается суть разработанной адаптации модели-схемы создания многокомпонентных препаратов?
4. По каким критериям выбирались препараты сравнения?
5. Какова доля веществ фенольной природы и какие другие БАВ наличествуют в экстрактах?
6. Происходит ли суммирование или потенцирование эффектов ингредиентов при их введении животным?
7. В чем заключаются отличия в эффектах «Пентафита» и «Гексафита»?
8. На основании каких данных заключается, что на фоне базисной стабилизации биомембран проявляют свое действие другие БАВ?

Высказанные замечания не снижают ценность проделанной работы.

Заключение. Диссертационная работа Ферубко Е.В. «Экспериментальная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения многокомпонентными растительными лекарственными средствами», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы в области фармакологии по созданию новых эффективных отечественных лекарственных средств, исследованию фармакотерапевтической эффективности с выяснением общих закономерностей и некоторых особенностей в действии комплексных средств. Внедрение их позволит

