

ОТЗЫВ

официального оппонента Журавлевой Марины Владимировны доктора медицинских наук, профессора на диссертационную работу Ферубко Екатерины Владимировны: «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 темы

Использование препаратов растительного происхождения является перспективным в фармакотерапии заболеваний органов пищеварительной системы, для которых характерна хронизация, развитие резистентности к антибиотикам, проявление побочных реакций при длительном приеме синтетических лекарств. В последние годы в России наблюдается рост гастроэнтерологических заболеваний, связанный с неблагоприятной экологической обстановкой, неправильным и нерациональным питанием, малоподвижным образом жизни современного человека. При этом, обсуждаются вопросы о роли окислительного стресса в развитии патологий органов пищеварения. В связи с этим расширение исследований по изысканию источников для получения новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов растительного происхождения, обладающих антиоксидантной активностью - является актуальной задачей отечественной фармакологии. Расширение перечня растительных препаратов можно добиться несколькими путями: составлением рациональных многокомпонентных сборов, содержащих комплекс биологически активных веществ; расширением показаний к применению уже известных фармакопейных видов; внедрением новых сырья из отечественной флоры;

созданием комплексных экстрактов из нескольких видов растительного сырья и др.

Диссертационная работа Ферубко Е.В. посвящена актуальной теме разработке, определению фармакотерапевтической эффективности и возможных механизмов действия новых многокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения.

Новизна исследований и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Соискателем предложена адаптированная модель создания рациональных составов исходных сборов, разработаны и предложены способы получения из них суммарных экстрактов. Биологически активные вещества, содержащиеся в них, обеспечивают влияние в целом на функциональную систему пищеварения, мобилизуя и сопрягая резервные, адаптивные механизмы её восстановления. Так, впервые создано многокомпонентное средство «Пентафит», оказывающее в экспериментально-терапевтических дозах выраженный гепатопротективный эффект при повреждениях печени, обусловленный наличием в нем адекватного комплекса природных соединений направленного действия. Курсовое введение «Пентафита» животным с токсическими повреждениями печени характеризуется снижением цитолиза и холестаза, воспалительных реакций, структурных нарушений в печени, ускоренной инволюции их и активацией регенераторных процессов. В основе выраженного гепатозащитного эффекта при введении крысам указанного средства лежат способности биологически активных веществ, содержащихся в нем, подавлять свободнорадикальное окисление биомакромолекул, стабилизировать мембранные образования клеток печени с последующим

восстановлением морфофункционального состояния органа. По выраженности фармакотерапевтического эффекта «Пентафит» превосходит действие референтного средства - карсила.

В другой серии экспериментов, на основных видах повреждений слизистой желудка установлено гастрозащитное влияние «Октафита»; на фоне его введения крысам с повреждениями слизистой желудка ограничиваются грубые деструктивные процессы в органе, ускоряются регенеративные процессы с нормализацией морфофункционального состояния желудка. Введение «Октафита» крысам в экспериментально-терапевтических дозах при воздействии стрессовых факторов, включая ксенобиотиков в высоких концентрациях, сопровождается снижением индекса Паулса, предупреждением развития грубых деструкций при ограничении свободнорадикальных процессов, стабилизации биомембран клеток, повышении неспецифической резистентности, обусловленных действием биологически активных веществ, находящихся в «Октафите», в частности фенольной природы, а также витаминов, макро- и микроэлементов и других веществ.

В следующих опытах определена фармакотерапевтическая эффективность многокомпонентного средства «Гексафит» при повреждениях органов гепатобилиарной системы. Установлено, что введение его крысам с повреждениями печени и желчного пузыря в экспериментально-терапевтических дозах обеспечивает их защиту с ускорением восстановления функций и структуры органов благодаря торможению радикальных реакций, ограничению деструкций мембран клеток, подавлению воспалительных реакций и активации регенераторных процессов, которые связаны с наличием в нем адекватного комплекса биологически активных веществ.

Выраженная фармакотерапевтическая эффективность созданных многокомпонентных средств при повреждениях указанных органов обусловлена содержанием в них соответствующих биологически активных соединений, оказывающих действие на фоне стабилизации мембранных

структур клеток. Базисный вклад фенольного комплекса в конечный фармакотерапевтический эффект доказан в специальных опытах. Стабилизация биомембран, повышение их устойчивости обусловлены антиоксидантной активностью преимущественно фенольных соединений, находящихся в них и оказывающих как прямое антирадикальное, так и опосредованное действие. На фоне стабилизации мембранных образований клеток проявляются противовоспалительное, холеретическое, регенерирующее и другие виды фармакологического действия, обеспечивающие восстановление морфофункционального состояния органов пищеварения. Созданные новые многокомпонентные растительные средства по разработанной концептуальной модели расширяют список востребованных отечественных лекарств и позволят повысить эффективность лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения, ограничить импорт аналогов.

В целом, полученные результаты исследований по созданию многокомпонентных растительных лекарственных средств по разработанной модели, их фармакологическое исследование с характеристикой базисных и сопутствующих механизмов действия вносят определенный вклад в теорию и практику создания комбинированных средств и могут служить основой для развития перспективного направления в области фармакологии многокомпонентных лекарственных средств.

Приоритет и новизна исследований подтверждены 3 патентами РФ.

Сформулированные автором выводы в достаточной мере обоснованы и отвечают цели и задачам исследований. Можно заключить, что достоверность научных положений и обоснованность выводов базируются на достаточных по своему объему теоретических и экспериментальных данных, достоверности полученных результатов, обеспечены использованием современных методов исследований и статистической обработкой полученных данных.

Значимость для науки и практики результатов диссертации

Диссертантом сформулированы и рекомендованы общие подходы к составлению оригинальных растительных композиций по разработанной модели. Полученные в ходе фармакологических исследований результаты дополняют информационный массив по фармакологии многокомпонентных растительных препаратов. Значимость работы заключается в использовании результатов исследований в научно-исследовательской работе 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 и в работе ООО «Компания ХОРСТ», а также 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) и декларация о соответствии средств Евразийского экономического союза за № ЕАЭС N RU Д-RU.АЖ50.В.03294/20 от 05.08.2020.

Оценка личного вклада автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследований, постановке цели и задач, выборе и обосновании объектов исследования, проведении экспериментальных исследований, обобщению полученных данных и их статистической обработке, подготовке основных публикаций по выполненной работе. По результатам диссертационной

работы автором опубликованы 45 работ, в том числе 18 статей - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 2 монографиях, 3 патентах РФ.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа представлена 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 обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, указаны научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе диссертантом изложены данные об этиологии и патогенезе язвенной болезни, гепатита и холецистита. Проанализированы и обобщены современные подходы к фармакотерапии заболеваний органов пищеварения, включая применение лекарственных растительных препаратов. Обзор литературы достаточно полно отражает актуальность проблемы. Из обзора литературы логично следует выбор объектов исследования и задач, которые необходимо решать при создании растительных средств. Критического анализ данных литературы и номенклатуры лекарственных средств растительного происхождения позволил диссертанту сформулировать цель и задачи исследования.

Вторая глава включает сведения об объектах исследования, обосновании методов оценки фармакотерапевтической эффективности созданных растительных средств.

В третьей главе представлены материалы по разработке адаптированной концептуальной модели по созданию новых растительных многокомпонентных средств.

В четвертой главе представлены материалы по исследованию фармакотерапевтической эффективности полученного экстракта при язвенной болезни в эксперименте. Приведены данные по гастропротективному влиянию «Октафита» при нейрогенной, острой аспириновой язвах у животных; результаты исследования эффективности «Октафита» при хронической бутадионовой язве у крыс. Впервые подтверждено, что экстракт, соответствует поливалентному патогенезу язвенной болезни, повышает резистентность слизистой желудка, ускоряет регенерацию, способствует восстановлению морфофункционального состояния желудка. При этом, фармакотерапевтическая эффективность комплексного средства «Октафит», как показано в работе, превосходит препараты сравнения.

В пятой главе содержатся результаты исследований по оценке фармакотерапевтической эффективности «Пентафита» при повреждениях печени, в частности результаты исследования гепатопротективной эффективности «Пентафита» в условиях экспериментальных тетрахлорметанового и D-галактозаминового гепатитов.

В шестой главе изложены результаты исследований по оценке фармакотерапевтической эффективности «Гексафита» при повреждениях печени и желчного пузыря; характеристике желчегонной активности «Гексафита». В специальных опытах приведены результаты изучения фармакологической активности суммы фенольных соединений, выделенной из «Гексафита», и доказано, что выраженная фармакотерапевтическая эффективность «Гексафита» обусловлена содержанием в нем широкого спектра биологически активных веществ и преимущественным действием соединений фенольной природы.

