

## **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, наличествующих 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, наличествующих 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 позволяют 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

Диссидентом 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 диссидентом 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 анализа данных литературы и номенклатуры лекарственных средств растительного происхождения позволил диссиденту 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 разработка 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.

Седьмая глава посвящена обсуждению результатов исследования новых многокомпонентных средств, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения на фоне повышения адаптивных возможностей организма. Показано, что важнейшими молекулярно-биологическими механизмами в действии созданных лекарственных препаратов являются их способности подавлять окислительный стресс и стабилизировать биологические мембранны клеток при поражениях желудка и органов гепатобилиарной системы. Сформулированы общие закономерности в фармакологическом действии растительных лекарственных препаратов, содержащих вещества фенольной природы.

Основные результаты диссертационного исследования обсуждены на конференциях международного и всероссийского уровня.

Диссертационную работу отличает последовательность и логичность изложения материала. Полученные в ходе исследований результаты достоверны, выводы аргументированы. Работа оформлена в соответствии с современными требованиями.

Однако, по представленной работе имеются замечания:

1. В чем преимущества комплексных средств, можно ли создавать по вашей схеме комбинированные препараты из химических соединений?
2. При сравнении рецептуры комплексных сборов учитывались преимущественные фармакологические свойства или сопутствующие виды действия извлечений из указанных видов сырья?
3. Почему в качестве референтного препарата использовали карсил, а не другой препарат при сравнении действия «Пентафита»?
4. Как известно, при использовании нестериоидных препаратов язвенные поражения наблюдаются и в 12-перстной кишке, почему не проводились патоморфологические исследования кишки?
5. Какие биологически активные вещества, кроме фенольных соединений, проявляют фармакологическое действие при применении экстрактов при повреждениях желудка, печени, желчного пузыря?

В качестве замечаний следует указать на повторы по воспроизведению повреждений органов, желательно подробно описать статистическую обработку данных, представить более наглядные иллюстрации приведены работе.

Указанные замечания и вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценность большой работы.

*Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации*

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с современными требованиями и полностью отражает основные положения и выводы диссертации. Основные положения и выводы опубликованы и соответствуют полученным результатам.

*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 научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы современной фармакологии по созданию, оценке фармакотерапевтической эффективности и определению основных механизмов действия новых комплексных растительных лекарств.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Ферубко Е.В. «Экспериментальная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения многокомпонентными растительными лекарственными средствами»

соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних болезней Федерального  
государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования «Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор  
(14.03.06 – фармакология,  
клиническая фармакология) 

Журавлева Марина Владимировна

119991, г. Москва,  
ул. Большая Пироговская, д.2, стр.4  
Тел. +7(499) 248-05-53  
Тел. 8-903-247-64-82  
E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

27 апреля 2021 г



Ученый секретарь

«27» апреля

