

О Т З Ы В

**официального оппонента на диссертационную работу Убеевой Елены
Александровны «Влияние экстракта сухого «Гипелив» на течение
экспериментального гепатита», представленную в диссертационный
совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной
биологии» СО РАН на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология**

Актуальность работы

Диссертационная работа Убеевой Е.А. посвящена актуальной проблеме фармакологии, клинической фармакологии – разработке и внедрению новых лекарственных средств для лечения и профилактики заболеваний печени. Широкое распространение патологии печени, особенно, вирусной этиологии, определяет актуальность данной работы. Несмотря на высокую эффективность противовирусных препаратов прямого действия после лечения сохраняются патоморфологические изменения и проявления фиброза. В связи с этим, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы Убеевой Е.А., посвященной определению фармакологических свойств и фармакотерапевтической эффективности нового комплексного растительного средства «Гипелив» при повреждениях печени.

Научная новизна

В данной работе впервые установлено выраженное гепатопротективное влияние экстракта сухого “Гипелив” при экспериментальных повреждениях печени, вызванных у лабораторных животных введением D-галактозамина и тетрахлорметана. Диссидентом установлено, что основными механизмами, определяющими фармакотерапевтическую эффективность экстракта сухого “Гипелив”, являются способности проявлять противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, нормализовать энергетический метаболизм клеток печени на фоне ограничения свободнорадикального окисления биомакромолекул. При тетрахлорметановом гепатите соискателем доказаны свойства полученного экстракта ингибировать процессы

свободнорадикального окисления биомакромолекул, снижать деградацию липопротеидов и выраженность нарушений липидного обмена, а также установлена его холеретическая активность, сопоставимая с эффектом референтного гепатопротектора - карсила. При повреждении печени D-галактозамином у крыс гепатопротективный эффект экстракта "Гипелив" в экспериментально-терапевтических дозах сопровождался повышением функциональных возможностей печени, активацией синтезирующей функции гепатоцитов, увеличением содержания в сыворотке крови альбуминов, фибриногена и коррекцией коагуляционных нарушений. При гистологическом исследовании печени животных наблюдали на фоне введения экстракта ограничение дистрофических и некробиотических процессов, уменьшение количества апоптотически измененных гепатоцитов при сохранении архитектоники и балочной структуры долек, со снижением активности фибротических проявлений в данном органе.

Практическая значимость

Соискателем экспериментально обоснована целесообразность коррекции повреждений печени экстрактом "Гипелив", что позволяет рекомендовать его для комплексной фармакотерапии заболеваний печени. Полученные результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии, а также инфекционных болезней медицинского института Бурятского государственного университета имени Доржи Банзарова.

Структура диссертации

Представленная работа изложена на 164 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», глав собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы, содержащего 252 источника, из них 126 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 35 рисунками.

Во введении диссертантом обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследований, а также представлены научная новизна полученных результатов исследований, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы в данной работе отражает современные подходы к лечению заболеваний печени, применению лекарственных препаратов прямого противовирусного действия при вирусном гепатите С с особенностями противовирусной терапии гепатита В; рассматривает основные группы гепатопротекторов, а также автором приведены сведения о лекарственных растениях для получения сухого экстракта «Гипелив». Работа отличается аналитическим подходом к рассматриваемой информации, включает классификацию противовирусных средств последнего времени и данные об используемых гепатопротекторах, обсуждаются проблемы резистентности возбудителя и побочных реакций фармакотерапии. Обзор завершается обоснованием перспективности применения экстракта сухого «Гипелив» в лечении патологии печени, изложен хорошим языком.

В главе «Материалы и методы исследований» диссидентом приведены характеристика объекта исследования, способы воспроизведения повреждений печени, дано описание современных методов исследований (фармакологические, биохимические, иммунологические, морфологические, морфометрические и статистические), которые позволили соискателю оценить фармакотерапевтическую эффективность полученного экстракта при повреждениях печени у животных тетрахлорметаном и D-галактозамином гидрохлоридом.

В третьей главе Убеевой Е.А. представлены результаты определения острой токсичности экстракта сухого «Гипелив» двумя методами: по методу Кербера и пробит-анализом по D.J. Finney с введением данных в MS Excel и дальнейшим расчётом средствами Visual Basic. Получение аналогичных данных при определении острой токсичности «Гипелива» позволяет считать данные методы равноценными, т.к. различия не превышают 0,1%, что

свидетельствует о возможности использования любого из них. В работе установлено, что экстракт сухой «Гипелив» является «практически нетоксичным веществом». Доказано, что «Гипелив» оказывает выраженное противовоспалительное, иммуномодулирующее, противовирусное, антиоксидантное, антирадикальное, мембраностабилизирующее действие, а также обладает свойствами истинного холеретика. Введение per os сухого экстракта «Гипелив» достоверно снижает выраженность формалинового и каррагенинового отеков у белых крыс, уменьшает степень альтерации тканей и ускоряет регенераторные процессы. Установлено, что «Гипелив» в экспериментально-терапевтической дозе способен ослаблять супрессивное действие азатиоприна на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фагоцитоз макрофагов. В модельных системах *in vitro* показано, что данный фитоэкстракт способствует стабилизации и сохранению структурной целостности эритроцитов при перекисном и осмотическом гемолизе. Кроме того, «Гипелив» проявляет выраженную антиоксидантную активность, ингибируя свободнорадикальное окисление биомакромолекул.

В четвертой главе диссертант излагает данные, подтверждающие фармакотерапевтическую эффективность экстракта «Гипелив» при экспериментальном тетрахлорметановом гепатите, в частности, наблюдали ограничение окислительного стресса, нормализацию баланса окислительно-восстановительных реакций. Введение «Гипелива» животным в исследуемых дозах сопровождалось энергопротективным действием при токсическом повреждении печени. С ранних сроков опыта при CCl₄-гепатите достоверно уменьшались проявления цитолиза, существенно снижались явления холестаза. Значительные нарушения липидного обмена с повышением содержания триацилглицеридов, ЛПНП, холестерина со снижением уровня ЛПВП, развивающиеся при CCl₄-гепатите, достоверно уменьшались на фоне введения экстракта на седьмые сутки наблюдения. Морфометрическими исследованиями выявлено на фоне введения экстракта снижение жировой

дистрофии гепатоцитов; холеретическое его действие сопоставимо с эффектом референтного препарата карсила.

В V главе рассматривается гепатопротективное влияние экстракта «Гипелив» при D-галактозаминовом гепатите – прототипе вирусного повреждения печени, который максимально приближен по патогенезу, морфологическим и биохимическим критериям вирусному гепатиту В. Введение животным данного экстракта в экспериментально-терапевтических дозах на фоне повреждения печени D-галактозамином гидрохлоридом сопровождалось ингибированием процессов перекисного окисления липидов, коррекцией коагуляционных нарушений, уменьшением степени патоморфологических изменений при усилении регенерации в органе. При введении «Гипелива» отмечено, что с ранних сроков эксперимента снижаются коагуляционные нарушения, развивающиеся при D-галактозаминовом гепатите, связанные со снижением продукции фибриногена, факторов протромбинового комплекса на фоне подавления синтезирующей функции гепатоцитов. Динамика изменений показателей коагулограммы (АЧТВ, ПИ, ПО и МНО) подтверждает позитивное влияние «Гипелива» на систему свёртывания крови.

На фоне снижения деструктивных процессов в печени животных, получавших испытуемый экстракт, соискателем отмечены более выраженные восстановительные процессы в печени. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта «Гипелив», как установлено, обусловлена тем, что исследуемое средство подавляет окислительный стресс, вызванный введением D-галактозамина гидрохлорида, путём восстановления баланса между про- и антиоксидантной системами организма, с последующим повышением его энергетического потенциала гепатоцитов, что может способствовать снижению риска обострения хронического процесса.

В главе «Заключение» автор, основываясь на данные литературы, убедительно обосновывает полученные результаты, которые представлены в итоговом разделе диссертации. Выводы диссертационной работы являются

логическим завершением экспериментальных исследований диссертанта и полностью отражают содержание работы.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 2 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Во всех работах отмечается определяющий вклад соискателя, являющегося основным автором. Опубликованные научные труды автора в полной мере отражают основные положения диссертации.

Степень обоснованности заключений и выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения, заключение, выводы и практические рекомендации обоснованы достаточным количеством экспериментального материала, полученного с использованием современных фармакологических, физиологических, иммунологических, биохимических, морфологических и морфометрических методов исследований, а также адекватными приемами статистической обработки полученных данных, что позволяет сделать заключение о достоверности представленных результатов исследований. Заключение и выводы логично вытекают из результатов работы и в достаточной степени аргументированы.

Структура и последовательность изложения материала в диссертации и автореферате совпадают и отражают результаты, полученные автором. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, с использованием двух экспериментальных моделей повреждения печени, позволяющих оценить особенности влияния “Гипелива” на основные звенья патогенеза повреждений печени, написана грамотным языком, в достаточной мере иллюстрирована.

Апробация настоящей работы осуществлена в виде докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях, в них отражены основные положения и выводы диссертации.

При положительной оценке работы к диссертанту имеется ряд вопросов и пожелания.

1. Какая пропись препарата тибетской медицины послужила прототипом Вашего экстракта?
2. Каким образом устанавливались оптимальные соотношения ингредиентов в экстракте «Гипелив»?
3. Какой компонент экстракта является ответственным за противовирусное действие «Гипелива»?
4. Можно ли создать инъекционную форму данного экстракта?
5. Чем обоснован выбор карсила в качестве референтного средства при экспериментальных гепатитах?
6. Результаты исследований желательно оформлять не только в виде таблиц, но и в виде графиков, что облегчит восприятие.

Высказанные замечания и пожелания не снижают значимость научной новизны и практическую значимость представленной работы, они могут быть учтены в дальнейшей работе.

Заключение

Диссертационная работа Убеевой Елены Александровны «Влияние экстракта сухого «Гипелив» на течение экспериментального гепатита» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи в области фармакологии, клинической фармакологии по разработке и определению гепатопротективного влияния комплексного растительного средства «Гипелив».

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Убеевой Е.А. «Влияние экстракта сухого «Гипелив» на течение экспериментального гепатита» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013

г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заместитель начальника отдела
организации медицинской помощи
и лекарственного обеспечения
Министерства здравоохранения
Республики Алтай,
кандидат медицинских наук



Раднаева Дарима Золтоевна

Шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Россия, Республика Алтай,
г. Горно-Алтайск,
пр. Коммунистический, 54
e-mail: dtsyrenova@mail.ru
Тел.: +7 (3882)22-26-13
Факс: +7 (3882)22-73-42
<https://minzdrav.med04.ru/>

Подпись Раднаевой А.Э. заверена

ВЕРНО	
Главный специалист по кадрам	
<i>Ю.Ф. Чичканов, У.А.</i>	
1	июль 2019 г.