

ОТЗЫВ

официального оппонента Жамсарановой Сэсэгмы Дашиевны, доктора биологических наук, профессора на диссертационную работу Убеевой Елены Александровны «Влияние экстракта сухого «Гипелив» на течение экспериментального гепатита», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология в Диссертационный совет Д999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН.

Актуальность темы.

В настоящее время, к сожалению, проблема фармакотерапии вирусных заболеваний печени ещё далека от разрешения, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиологии, патогенеза, клиники и внедрения препаратов прямого противовирусного действия, а также прогресса общей и прикладной имmunологии. Многочисленные средства, предложенные для лечения вирусных заболеваний печени, не удовлетворяют запросы клинической практики. Врачи связывают это с серьезными трудностями, связанными с многообразием функций печени, ее роли в процессах детоксикации, обменных реакциях, в сохранении гомеостаза. При заболеваниях печени наблюдается депрессия функционального состояния гепатоцитов, их метаболических возможностей, с нарушением микроциркуляции, что приводит к изменению фармакокинетики и фармакодинамики используемых лекарственных средств. Одной из основных задач экспериментальной фармакологии является разработка новых безопасных и эффективных лекарственных средств растительного происхождения, способных оказывать многостороннее влияние с выраженным гепатопротективным эффектом. Таким образом, тема диссертационной работы Убеевой Е.А. «Влияние экстракта сухого «Гипелив» на течение экспериментального гепатита», является актуальной.

Научная новизна.

Впервые автором определены фармакотерапевтическая эффективность и потенциальные механизмы действия нового экстракта сухого «Гипелив» в экспериментально-терапевтических дозах на течение тетрахлорметанового и D-галактозаминового гепатита. Соискателем показана способность изучаемого экстракта сухого ограничивать развитие основных патогенетических синдромов повреждения печени: цитолиза, холестаза, мезенхимально-воспалительной реакции с уменьшением патоморфологических нарушений. В основе гепатопротективного влияния экстракта «Гипелив», как установлено, лежат антиоксидантные, мембраностабилизирующие, противовоспалительные, противовирусные и иммуномодулирующие свойства. Так, при тетрахлорметановом гепатите у белых крыс установлены способности экстракта «Гипелив» в экспериментально-терапевтических дозах ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул, снижать деградацию липопротеидов, уменьшать нарушения липидного обмена. У полученного экстракта выявлена холеретическая активность, обусловленная стимуляцией энергопродукции клетками печени. При D-галактозаминовом повреждении органа гепатопротективный эффект экстракта «Гипелив» сопровождается мобилизацией функциональных возможностей, активацией синтезирующей функции гепатоцитов с увеличением содержания альбуминов, фибриногена, факторов протромбинового комплекса в крови животных.

При морфологическом исследовании печени отмечено ограничение дистрофических процессов на фоне введения «Гипелива» и карсила с уменьшением апоптотически измененных гепатоцитов при сохранении балочной структуры долек органа. Гепатопротективный эффект «Гипелива», как установлено, практически сопоставим с действием карсила.

Практическая значимость.

Результаты исследований по фармакотерапевтической эффективности экстракта сухого «Гипелив» при экспериментальном гепатите позволяют

рекомендовать его для использования с лечебно-профилактической целью в клинической практике. Полученные результаты используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова».

Структура диссертации соответствует стандартной схеме и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», глав собственных исследований и их обсуждения, содержит заключение, выводы и список литературы. Работа изложена на 164 страницах, включает 33 таблицы и 35 рисунков, включая микрофотографии; список литературы состоит из 252 источников, 126 из которых – на иностранных языках.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, указаны научная новизна и практическая значимость выполненных исследований.

Первая глава представлена обзором литературы, рассматриваются достижения фармакологии последнего времени: применение препаратов в лечении вирусного гепатита С, механизмы их действия, риски формирования резистентности возбудителя, а также особенности противовирусной терапии гепатита В и С.

Автор подробно останавливается на средствах, обладающих гепатопротективным эффектом, а также приведены данные о лекарственных растениях, входящих в состав исходного сбора для получения сухого экстракта «Гипелив» с обоснованием фармакологической активности извлечений из них.

Во второй главе автором приведены современные и достаточно информативные фармакологические, биохимические, иммунологические, морфологические и статистические методы исследования, которые позволяют объективно оценить гепатозащитную эффективность полученного сухого экстракта. Использование двух экспериментальных моделей повреждения печени: «эталонной» тетрахлорметановой и D-

галактозаминовой, формирующей изменения, сходные с таковыми при вирусном гепатите В, позволили соискателю получить достаточно полную характеристику гепатопротективного потенциала экстракта «Гипелив».

В третьей главе соискателем представлены данные по определению острой токсичности экстракта сухого «Гипелив», которое проводили по методу Кербера и с помощью пробит-анализа по D.J. Finney (1971). В итоге получены аналогичные результаты, что позволило соискателю считать данные методы равнозначными и отнести полученное средство к группе “практически безвредных веществ”. Соискателем установлено, что указанный экстракт в экспериментально-терапевтических дозах проявляет выраженный противовоспалительный, противовирусный, иммуномодулирующий эффекты, а также оказывает холеретическое действие. Автором работы установлены основные механизмы действия экстракта «Гипелив», связанные с проявлением антирадикальной, противовирусной, антиоксидантной, мембраностабилизирующей и противовоспалительной активности.

В четвертой главе соискатель приводит данные, характеризующие фармакотерапевтическую эффективность экстракта сухого «Гипелив» при тетрахлорметановом гепатите. В частности, ингибирующее действие на окислительный стресс и мобилизующее его влияние на энергопродукцию в печени. Отмечено, что с ранних сроков опыта при ССl₄-гепатите наблюдали достоверное уменьшение проявлений цитолиза, холестаза и расстройств липидного обмена на фоне введения указанного средства. Морфометрические исследования печени свидетельствовали о снижении выраженности жировой дистрофии гепатоцитов. Введение крысам «Гипелива» в экспериментально-терапевтических дозах при тетрахлорметановом гепатите, как установлено, сопровождается холеретическим эффектом, сопоставимым с действием референтного гепатопротектора – карсила.

В пятой главе рассматриваются данные о влиянии «Гипелива» на развитие ключевых синдромов повреждения печени при D-галактозаминовом гепатите. Наряду со снижением проявлений цитолиза, холестаза «Гипелив» способствовал нормализации свертывания крови у животных. Гепатопротективный эффект характеризовался снижением дистрофических и некробиотических процессов, уменьшением азурофильтных гепатоцитов и телец Каунсильмена.

Обсуждение результатов проведенного исследования основано на большом фактическом материале и данных литературы и аргументирует достоинства экстракта сухого «Гипелив» в качестве перспективного гепатопротективного средства. Выводы полностью отражают содержание диссертации.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов.

Анализируя и сравнивая полученные результаты исследований с имеющимися данными литературы, автор обосновывает основные положения и выводы, сформулированные в диссертации, которые являются логическим завершением работы.

По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, из которых 2 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Автореферат соответствует рукописи диссертации. Материалы диссертационного исследования докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях различного уровня. Основные положения и выводы работы опубликованы в печати.

При всей значимости проведенных исследований и полученных результатов имеются следующие вопросы и не совсем понятные моменты:

1. Неоднократно упоминается, что экстракт сухой «Гипелив» растворялся в очищенной воде. Что имеется в виду и почему вода должна быть очищена?

2. Анализ современного состояния в области лечения вирусных гепатитов, представленный в литературном обзоре, указывает на разработку и внедрение противовирусных препаратов, прямого действия. Чем аргументирован выбор препарата сравнения?

3. На основании современных данных о влиянии веществ с антиоксидантным действием на экспрессию гена можно ли отнести испытуемый экстракт «Гипелив» к средствам прямого действия? Какие экспериментальные исследования позволяют ответить на этот вопрос?

4. Какие биологически активные вещества экстракта сухого «Гипелив» проявляют противовирусную активность и имеет ли место синергизм действия компонентов?

5. Возможно ли моделирование соотношения компонентов «Гипелива» с целью усиления выраженности, например, противовирусного потенциала?

6. с. 62 «....в дозе 900 мкг/мл на 40%.» - здесь что-то, видимо, упущено?

7. с.102 « Снижение уровня ВГ обусловлено, вероятно, ингибированием пентозофосфатного окисления» С чем связано это предположение?

Следует отметить, что ни одно из высказанных замечаний не носит принципиального характера и не снижает научную новизну, практическую значимость диссертационного исследования. Работа Убеевой Е.А. вносит существенный вклад по увеличению доли отечественных лекарственных средств и расширению ассортимента эффективных гепатопротективных средств.

Заключение

В целом, диссертационное исследование Убеевой Елены Александровны «Влияние экстракта сухого «Гипелив» на течение экспериментального гепатита» является законченным самостоятельно выполненным научно-квалификационным трудом и имеет большое значение

как для теоретической, так и практической медицины. Данная работа вносит определенный вклад в решение актуальной проблемы фармакотерапии и профилактики заболеваний печени.

По актуальности темы, объему, научно-методическому уровню исследований, научной новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости данная работа соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Профессор кафедры биотехнологии
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования “Восточно-Сибирский
государственный университет технологий и
управления” Министерства науки и
высшего образования РФ
д.б.н., профессор

Жамсарапова

Жамсарапова Сэсэгма Дашиевна

(Шифр специальности: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология)

«18 » ноября 2019 г.

670013, г. Улан-Удэ,
ул. Ключевская, 40в
тел.: 8 (3012) 43-14-15
e-mail: zhamsarans@mail.ru
<http://www.esstu.ru>

