

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской
и клинической работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук,
профессор В.В. Фомин



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

Диссертация Какорина Павла Алексеевича на тему «Изучение фармакологических свойств *Caragana jubata*» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология» выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В 2014 г. окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Медико-профилактическое дело».

В период подготовки диссертации соискатель Какорин Павел Алексеевич работал в должности лаборанта-исследователя в Лаборатории разработки и доклинических исследований лекарственных средств Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России с 2014 по 2017 гг.

С 2014 года является соискателем кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 379/Аэ выдана 31.08.17 г. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: Раменская Галина Владиславовна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, директор Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант: Кукес Владимир Григорьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Актуальность темы исследования. Современное состояние фармакотерапии во всем мире сопровождается новым витком в развитии лекарственных средств природного происхождения, основную долю которых составляют препараты растительного происхождения. В настоящее время в медицинской практике России возрастает интерес к фитотерапии, в частности, к этномедицине. Растительные препараты обладают рядом отличий от синтетических препаратов: основное фармакологическое действие определяется составом биологически активных веществ, имеется широкий спектр терапевтического действия, эффект фитопрепарата зависит от технологии его получения. Лекарственные растения, применяемые в народной и традиционной медицине, остаются перспективными объектами для изучения их эффективности для внедрения в официальную клиническую практику. Большой интерес представляют средства из лекарственного

растительного сырья, используемые при хронических и острых формах различных заболеваний, поскольку они, как правило, не вызывают побочных реакций даже при длительном систематическом применении.

Карагана гривастая или верблюжий хвост (*Caragana jubata* (Pall.) Poir.) – кустарник семейства бобовые высотой 30–100 см. Карагана гривастая активно используется в этномедицине Восточной Сибири, в Иркутской области, в юго-западных районах Бурятии и юго-восточных областях Тувы. За рубежом – в северной части Китая, в Тибете, а также в Монголии. Часто отвар караганы гривастой используют наружно при заболеваниях кожи и слизистых: при дерматите, гнойничковых поражениях кожи, стоматите, гингивите и ангине. Внутри отвар караганы назначают при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и при заболеваниях печени. На основании литературных данных можно предположить, что доминирующей группой биологических активных веществ караганы гривастой являются полифенольные соединения (флавоноиды). Флавоноиды обладают широким спектром фармакологического действия, выраженной противовоспалительной активностью и мощными антиоксидантными свойствами. Поэтому карагана гривастая является перспективным растением для дальнейшего фармакологического исследования при местных воспалительных заболеваниях кожи, а также может обладать гепатопротекторной и гиполипидемической активностью за счет антиоксидантного и мембранопротекторного механизма действия.

Диссертационная работа Какорина П.А. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» № 01201261653.

Научная новизна

1. Методом ВЭЖХ-ДМД-МС установлена основная группа биологически активных веществ лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой – флавоноиды.

2. Исследована антиоксидантная активность лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой *in vitro*.

3. Исследована острая токсичность лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой при пероральном и накожном применении на мышах.

4. Изучена дерматотропная активность лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой:

- исследована противовоспалительная активность при накожном и пероральном применении на модели контактного дерматита на крысах;

- исследована ранозаживляющая активность при наружном применении на модели линейных ран на крысах;

- исследована капилляропротекторная активность при внутреннем применении на модели ксилоловых петехий на крысах.

5. Изучены другие фармакологические свойства лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой:

- исследована гепатопротекторная активность на модели острого гепатита, индуцированного парацетамолом на крысах;

- исследована гиполипидемическая активность на модели экспериментальной гиперлипидемии на крысах.

Научно-практическая значимость. Данные, полученные в результате химического анализа *Caragana jubata* (Pall.) Poir., могут быть использованы для подготовки фармакопейной статьи на сырье и для стандартизации лекарственного растительного сырья караганы гривастой. Выраженные дерматотропные свойства растения *Caragana jubata* (Pall.) Poir. позволяют рекомендовать его для дальнейшего изучения в виде готовых мягких

лекарственных форм (мазей, кремов, гелей, линиментов) и для внедрения в дерматологическую практику в качестве симптоматической терапии при воспалительных заболеваниях кожи. Наличие гепатопротекторных и гиполипидемических свойств у караганы гривастой дает основание рекомендовать ее для дальнейшего использования в виде твердых лекарственных форм (таблетки, капсулы и др.) как лечебно-профилактического средства для лиц с заболеваниями печени, а также для профилактики атеросклероза.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации. Автор провел анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы. Автором самостоятельно выполнена экспериментальная часть исследования. При активном участии автора были проведены фармакологические исследования лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой на экспериментальных животных. Эксперименты на животных проводились с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986), с правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 33044-2014) и с Приказом МЗ и СР РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Также автором выполнена статистическая обработка, описание и обсуждение полученных результатов, сформулированы выводы и научно-практические рекомендации.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций. В результате проведенных экспериментальных исследований лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой было показано, что оно обладает выраженной фармакологической активностью. Методом ВЭЖХ–ДМС–МС было определено, что профиль флавоноидов караганы представлен в основном флавонолгликозидами – кверцитрином,

гиперозидом, мирицитрином, авикулярином, ларицитрин-3-рамнозидом. Также методом активированной хемилюминесценции 2,2'-азобис-(2-амидинопропан) гидрохлоридом была подтверждена антиоксидантная активность сырья караганы гривастой *in vitro* в образцах водного извлечения караганы гривастой и *in vivo* – в гомогенатах печени крыс, пораженных острым гепатитом и получавших лиофилизированное водное извлечение караганы гривастой. Исследование острой токсичности лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой на белых мышах при накожном нанесении и пероральном введении показало, что исследуемое вещество малотоксично, т.к. однократное использование максимальной технически возможной дозы (7000 мг/кг) не вызвало гибели животных. При оценке фармакологических свойств лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой было показано, что она обладает дерматотропной активностью. Это было подтверждено наличием у караганы гривастой противовоспалительной, ранозаживляющей и капилляропротекторной активности. Противовоспалительная активность караганы гривастой была подтверждена при ее исследовании в форме лиофилизированного водного извлечения на модели контактного дерматита при накожном и пероральном применении на белых крысах. На модели линейной раны на белых крысах было показано наличие ранозаживляющей активности караганы гривастой. На модели ксилоловых петехий на белых крысах была подтверждена капилляропротекторная активность караганы гривастой. Также была исследована гепатопротекторная активность лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой на модели острого гепатита на белых крысах, индуцированного парацетамолом. На модели экспериментальной гиперлипидемии, индуцированной Твин-80 у белых крыс, была показана гиполипидемическая активность лиофилизированного водного извлечения караганы гривастой.

Было экспериментально обосновано, что лиофилизированное водное извлечение *Caragana jubata* (Pall.) Poir. обладает фармакологической

активностью. Полученные результаты показывают целесообразность дальнейшего исследования караганы гривастой в разнообразных готовых лекарственных формах.

В соответствии с поставленными задачами были использованы современные информативные подходы. Объектами исследования являлись белые беспородные мыши-самцы, белые крысы-самцы линии Wistar. Изучение токсикологических и фармакологических свойств караганы гривастой проводилось с использованием современных и апробированных методов с использованием соответствующих методов статистической обработки данных при помощи пакета статистических программ Statistica 10.

Внедрение результатов диссертации в практику. Материалы проведенной экспериментальной работы используются в учебном процессе на кафедрах фармакологии, фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева института фармации ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полнота опубликования в печати. Основные положения диссертации отражены в 10 публикациях, из них 4 (3 оригинальные и 1 обзорная) – в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в базе данных Scopus.

Основные положения диссертации были изложены и обсуждены на III научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья природного происхождения в медицине» (Москва, 2015 г.), VI и VIII научно-практической конференции «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств» (Москва, 2015 и 2017 гг.), всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках «Дней молодежной медицинской науки» (Оренбург, 2015 г.), международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы фармации и медицины» (Казахстан, 2015 г.), XIV научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием (Владикавказ, 2015 г.), IV и VII научно-практической конференции «Беликовские чтения» (Пятигорск, 2015 и 2017 гг.), IV научно-практической

конференции «Современные аспекты использования растительного сырья природного происхождения в медицине» (Москва, 2016 г.), VI научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ» (Воронеж, 2016 г.), научно-практической конференции «Лекарственные растения ботанического сада» (Москва, 2016 г.), IV и V научно-практической конференции «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Казахстан, 2016 и 2017 гг.) всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы фармацевтической деятельности» (Казань, 2017)

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Какорина Павла Алексеевича на тему «Изучение фармакологических свойств *Caragana jubata*» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология» является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Какорина Павла Алексеевича на тему «Изучение фармакологических свойств *Caragana jubata*» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.03.06 – «Фармакология, клиническая фармакология».

Заключение принято на совместной научной конференции кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева и

кафедры фармакологии Института фармации, кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, центра доклинических исследований Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), лаборатории фармакокинетики ФГБНУ НИИ В. В. Закусова.

На заседании присутствовали 18 человек.

Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 1 от «27 августа» 2018 г.

Председатель

д.м.н., доцент, профессор

кафедры клинической фармакологии и

пропедевтики внутренних болезней

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)



Лазарева Н.Б.

