

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Димитрова Олега Георгиевича «Фармакотерапевтическая эффективность «тетрафитона» при экспериментальных стресс-индуцированных состояниях», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской Академии наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы. В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема повышения неспецифической сопротивляемости организма, поскольку стресс-реакция является пусковым механизмом целого ряда серьезных психосоматических нарушений, среди которых сердечно-сосудистые заболевания, тревожные расстройства, иммунодепрессии, онкологические заболевания, дисрегуляторные расстройства пищеварительного тракта и др. Для коррекции и профилактики указанных патологических состояний наиболее целесообразным является применение адаптогенных средств природного происхождения, поскольку, в отличие от синтетических препаратов, их длительный прием не вызывает развития негативных побочных реакций. В этой связи, тема диссертационной работы Димитрова О.Г., посвященной исследованию фармакотерапевтической эффективности нового адаптогенного средства растительного происхождения, является своевременной и актуальной.

Научная новизна. Соискателем установлено, что комплексное растительное средство «тетрафитон» в экспериментально-терапевтических дозах 50 – 150 мг/кг обладает выраженной адаптогенной активностью, повышая неспецифическую резистентность организма животных к экстремальным воздействиям: гипоксии различного генеза, острому иммобилизационному и хроническому стрессу, истощающим физическим нагрузкам, токсическому иммуносупрессивному действию цитостатиков. Показано, что формирование состояния неспецифически повышенной сопротивляемости организма под

влиянием «тетрафитона» обусловлено ограничением гиперактивации центральных стресс-реализующих систем на фоне повышения активности эндогенной антиоксидантной системы организма и активации энергетических процессов, обеспечивающих адекватное энергообеспечение при действии стрессорных факторов. Введение "тетрафитона" в экспериментально-терапевтических дозах оказывает психотропное действие: снижает уровень тревожности и эмоциональности, в том числе в условиях конфликтной ситуации; стимулирует когнитивные функции, повышая обучаемость животных и стимулируя формирование долговременной памяти. На моделях *in vitro* испытуемое средство демонстрирует мембраностабилизирующую, антиоксидантную, антирадикальную, Fe^{2+} -хелатирующую активность.

Практическая значимость работы. Материалы диссертационного исследования оформлены в виде отчета по доклиническим исследованиям нового адаптогенного средства; результаты работы используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (акт внедрения от 01.03.2019).

Структура и оформление диссертации. Структура, последовательность изложения работы и содержание глав отвечают цели и конкретным задачам диссертационного исследования.

Работа изложена на 130 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 246 источников, из которых 136 - отечественных и 110 - иностранных авторов. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования.

В первой главе представлены данные литературы о механизмах трансформации эустресса в дистресс, развития стресс-ассоциированных заболеваний. Приведены сведения о растительных средствах, обладающих адаптогенной активностью. Также представлены данные о растениях, входящих в состав фитомикса «тетрафитон».

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследований. Соискателем использованы современные фармакологические, биохимические, иммунологические методы исследований, позволяющие объективно оценить фармакологические свойства и фармакотерапевтическую эффективность исследуемого средства. Полученные данные обработаны с применением адекватных методов математической статистики.

В третьей главе представлены результаты определения различных аспектов адаптогенной активности экстракта сухого «тетрафитона». Соискателем показано, что указанное средство является практически нетоксичным веществом в соответствии с действующими классификациями. Установлено, что его курсовое введение животным в экспериментально-терапевтических дозах 50 – 150 мг/кг снижает уровень тревожности и эмоциональности в неизвестной обстановке и в условиях конфликтной ситуации, стимулирует когнитивные функции и память у животных. Установлено, что курсовое введение «тетрафитона» в экспериментально-терапевтических дозах 100 и 150 мг/кг повышает устойчивость организма к гипоксическим состояниям. Испытуемое средство обладает выраженными актопротекторными свойствами, повышая общую физическую выносливость при истощающих физических нагрузках. Курсовое введение "тетрафитона" неполовозрелым животным оказывает анаболическое действие, стимулируя синтез белка в скелетных мышцах и миокарде.

Данные, представленные в четвертой главе, свидетельствуют, что указанное средство в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг обладает выраженной антистрессорной активностью при остром стрессе, ограничивая развитие «триады Селье»: гипертрофии надпочечников, инволюции им-

мунокомпетентных органов, появления деструкций в слизистой желудка животных. Его введение в указанной дозе на фоне хронического умеренного стресса оказывает антидепрессивное действие: снижает степень ангедонии, гипогликемии, гипотрофии внутренних органов. Показано, что механизмы антистрессорного действия «тетрафитона» связаны с ограничением гиперактивации центральных стресс-реализующих систем организма (симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой), а также с активацией эндогенной антиоксидантной системы организма с ингибированием процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул. Причем, показано, что по ряду показателей эффективность «тетрафитона» превосходит таковую у референтного препарата – экстракта жидкого левзеи сафлоровидной .

Пятая глава посвящена исследованию фармакотерапевтической эффективности экстракта сухого «тетрафитона» при экспериментальной азатиоприновой иммунодепрессии. Показано, что его курсовое введение в экспериментально-терапевтической дозе оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, нивелируя токсические эффекты азатиоприна на клеточное и гуморальное звенья иммунной системы.

В шестой главе представлены результаты исследования молекулярно-клеточных механизмов адаптогенного действия «тетрафитона» на моделях *in vitro*. Показано, что испытуемое средство обладает мембраностабилизирующими действием на моделях перекисного и осмотического гемолиза, демонстрирует антирадикальную активность по отношению к супероксидным, NO и DPPH-радикалам, а также проявляет выраженные Fe^{2+} -хелатирующие свойства.

В главе «Обсуждение результатов» диссертант, используя данные научной литературы и анализируя результаты собственных исследований, обосновывает механизмы адаптогенного действия нового комплексного растительного средства - экстракта сухого «тетрафитон» при стресс-индуцированных состояниях.

Диссертационная работа завершается заключением, выводами и практическими рекомендациями.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов. Сформулированные автором выводы обоснованы и отвечают цели и задачам исследований. Изложение материала в диссертации и автореферате отражает результаты, полученные автором.

Результаты исследований базируются на достаточном фактическом материале. Эксперименты выполнены с использованием комплекса современных фармакологических, биохимических, иммунологических и статистических методов исследований, что позволяет сделать заключение о достоверности результатов. Заключение и выводы логично вытекают из результатов работы и в достаточной степени аргументированы.

Апробация настоящей работы осуществлена в виде докладов на научных конференциях различного уровня, в которых отражены основные положения диссертационной работы. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

При общей положительной оценке диссертационной работы Димитрова О.Г. имеются следующие вопросы и замечания:

1. В разделе «Обзор литературы» следовало отразить данные по адаптогенным фитосредствам, ранее разработанным в Отделе биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН.
2. В работе отсутствует обоснование включения в фитомикс отдельных компонентов «тетрафитона», почему?
3. В главе «Материалы и методы» недостаточно подробно описаны способ получения экстракта сухого. Получен ли патент на способ его получения.
4. В автореферате отсутствуют данные по оценке дозозависимого эффекта испытуемого средства, с чем это связано?
5. На какой стадии внедрения находится полученное средство?

Однако, указанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют достоинств выполненной диссертационной работы, они могут быть учтены в дальнейшей работе.

Заключение. Диссертационная работа Димитрова О.Г. «Фармакотерапевтическая эффективность «тетрафитона» при экспериментальных стресс-индуцированных состояниях» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи в области фармакологии по профилактике и лечению стресс-индуцированной патологии с использованием нового лекарственного средства растительного происхождения.

В целом, диссертационная работа Димитрова О.Г. по актуальности, объему и глубине исследований, научно-методическому уровню, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым ВАК Министерства науки и высшего образования РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

доцент кафедры фармакологии,
клинической фармакологии и фитотерапии
ФГБОУ ВО «Бурятский государственный
университет им. Доржи Банзарова»
Министерства науки и высшего образования РФ
кандидат медицинских наук

 Дымшиева Лариса Доржиевна

(14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)
670002, г. Улан-Удэ,
ул. Октябрьская, 36а
тел.: 8(3012)448255
e-mail: lara635358@gmail.ru;
<http://www.bsu.ru>



Общий отдел
Правильность подписи Дымшиевой Л. Д.
заверяю
"29" 05 2016
Л. Д. Дымшиева