

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. Ухудшение экологической обстановки за последнее столетие, изменение режима и рациона питания, условий труда и проживания, неизмеримо возросшие темпы жизни изменили структуру заболеваемости и повысили вклад основных неинфекционных заболеваний в инвалидизацию и смертность населения. Резкое повышение потока информации и широкое внедрение новых информационных технологий вызывают нервно-психическое перенапряжение с развитием синдрома хронического эмоционального стресса. В результате, подвергаясь разного рода стрессорным воздействиям, современный человек зачастую не в состоянии справиться с перегрузками и адаптироваться к новым условиям существования, вследствие чего наблюдается широкое распространение стресс-индуцированной патологии.

«Стресс – это период выбора стратегии для адаптации организма к неблагоприятным условиям среды » писал основоположник теории стресса и общего адаптационного синдрома Ганс Селье. В связи с этим, все большую актуальность приобретает повышение неспецифической сопротивляемости организма с помощью фармакологических средств – адаптогенов. В первую очередь, такие средства предназначены лицам, находящимся в т.н. «третьем состоянии» - состоянии на грани здоровья и болезни, лицам с ослабленным здоровьем и перенесшим тяжелые болезни; пожилым и престарелым;

населению, проживающему в регионах с неблагоприятными климато-географическими условиями, а также широким слоям населения с целью повышения общей сопротивляемости организма, повышения работоспособности и предупреждения утомления при физических и психических нагрузках. И в этих ситуациях особый интерес привлекает традиционная тибетская медицина, располагающая огромным опытом комплексного подхода к врачеванию и большим количеством прописей лекарственных средств природного происхождения. Разработка новых эффективных адаптогенных средств, преимущественно, природного происхождения на основе прописей тибетской медицины является чрезвычайно актуальным и своевременным.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Димитрова О.Г., посвященная исследованию фармакотерапевтической эффективности комплексного растительного средства, обладающего адаптогенной активностью, не вызывает сомнений.

Научная новизна. Соискателем установлено, что комплексное растительное средство «тетрафитон» в экспериментально-терапевтических дозах 50 – 150 мг/кг обладает выраженной адаптогенной активностью, повышая неспецифическую сопротивляемость организма животных к экстремальным воздействиям. Курсовое введение испытуемого фитосредства животным повышает устойчивость к кислороддефицитным состояниям. Стressпротективная активность «тетрафитона» проявляется в ограничении развития «триады Селье» в условиях острого иммобилизационного стресса, а также в предотвращении развития стресс-индуцируемой депрессии на фоне хронического умеренного стресса. Курсовое введение «тетрафитона» оказывает выраженное актопротекторное действие, повышая физическую выносливость животных при истощающих нагрузках, что обусловлено активацией процессов окислительного фосфорилирования. Испытуемое фитосредство обладает иммуномодулирующими свойствами, предотвращая развитие экспериментальной иммуносупрессии. Показано, что под влиянием

«тетрафитона» ограничивается гиперактивация симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем на фоне повышения активности эндогенной антиоксидантной системы организма. Указанное средство оказывает также психотропное влияние: повышает ориентировочно-исследовательскую активность животных, 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* установлены мембраностабилизирующие, антиоксидантные, антирадикальные, хелатирующие свойства «тетрафитона». Показано, что его специфическая фармакологическая активность по ряду параметров не уступает, а в ряде случаев превосходит таковую у препарата сравнения – экстракта левзеи сафлоровидной.

Практическая значимость работы. Материалы диссертационного исследования будут 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 общей 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 формирования адаптации; приведены сведения о средствах, обладающих адаптогенной активностью; дана характеристика компонентов комплексного растительного средства, а также приведены данные об их химическом составе и фармакологических свойствах.

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, что позволяет сделать заключение о достоверности результатов, полученных автором.

В третьей главе представлены результаты исследований спектра фармакологической активности экстракта сухого «тетрафитона». Соискателем показано, что указанное средство является практически нетоксичным веществом в соответствии с действующими классификациями. Установлено, что курсовое введение «тетрафитона» в экспериментально-терапевтических дозах 50 – 150 мг/кг повышает ориентировочно-исследовательскую активность животных, ускоряет период их адаптации к новым условиям, снижает уровень тревожности и эмоциональности в незнакомой обстановке и в условиях конфликтной ситуации. Испытуемое фитосредство стимулирует когнитивные функции, оказывает позитивное влияние на процессы обучения и консолидации памяти у животных. Установлено, что курсовое введение «тетрафитона» повышает устойчивость организма к острой гемической, гистотоксической и нормобарической гипоксии с гиперкапнией, причем наиболее выраженные антигипоксические свойства испытуемое средство проявляет в дозах 100 и 150 мг/кг. Испытуемое средство повышает общую физическую выносливость на фоне

интенсивной физической нагрузки. Соискатель убедительно продемонстрировал, что реализация актопротекторного действия под влиянием «тетрафитона» связана с активацией процессов окислительного фосфорилирования и ингибированием процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул. Кроме того, исследуемый фитоэкстракт обладает выраженным анаболическим действием, стимулируя синтез белка в скелетных мышцах.

Данные, представленные в **четвертой главе**, демонстрируют, что указанное средство обладает выраженной стресспротективной активностью при остром иммобилизационном стрессе, о чем свидетельствует снижение выраженности признаков «триады Селье»: гипертрофии надпочечников, инволюции иммунокомпетентных органов, развития деструкций в слизистой желудка животных. Его курсовое введение на фоне хронического умеренного стресса предотвращает развитие стресс-индуцируемой депрессии, нормализует биохимические показатели крови, отражающие функциональное состояние внутренних органов при длительном действии стрессорных факторов. Показано, что механизмы антистрессорного действия «тетрафитона» связаны с ограничением гиперактивации центральных стресс-реализующих систем организма (симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой), а также с активацией эндогенной антиоксидантной системы организма с ингибированием процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул. Установлено, что по ряду показателей эффективность «тетрафитона» превосходит таковую у препарата сравнения.

Пятая глава посвящена исследованию фармакотерапевтической эффективности экстракта сухого «тетрафитона» при иммуносупрессивном состоянии, вызванном цитостатиком азатиоприном. Показано, что его курсовое введение в экспериментально-терапевтической дозе оказывает выраженное иммунопротективное действие, уменьшая супрессорный эффект

азатиоприна, о чем свидетельствует активация клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа.

В шестой главе представлены результаты исследования молекулярно-клеточных механизмов адаптогенного действия сухого экстракта «тетрафитона» с использованием методов *in vitro*. Показано, что испытуемое средство повышает устойчивость мембран эритроцитов к перекисному и осмотическому гемолизу, обладает антирадикальной активностью по отношению к супероксидным, NO и DPPH-радикалам, а также проявляет Fe²⁺-хелатирующие свойства.

В главе «Обсуждение результатов» диссертант, интегрируя сведения из литературных источников и анализа собственных результатов, обосновывает механизмы адаптогенного действия нового комплексного растительного средства - экстракта сухого «тетрафитон».

Диссертационная работа завершается результирующим 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:

1. Каковы предпосылки для использования в технологии исследуемого экстракта предварительной ультразвуковой обработки и дополнительного введения эфирного масла (и какого)?
2. С чем связан выбор экстракта левзеи сафлоровидной в качестве препарата сравнения при изучении многокомпонентного экстракта «тетрафитон»?
3. Достаточна ли сырьевая база для производства «тетрафитона»?
4. Очень интересен эксперимент по делению лабораторных животных на «активных» и «пассивных», однако, к сожалению, не последовало четкого, однозначного вывода относительно эффективности исследуемого средства при таком подходе.
5. С какой целью проводились эксперименты по изучению антиоксидантной активности компонентов, входящих в состав «тетрафитона»: есть констатация активности компонентов, но нет определенного вывода относительно аспектов использования данной информации.
6. Не совсем однозначные результаты, полученные при исследовании влияния «тетрафитона» на активность ферментов *in vitro*, на мой взгляд, требуют предварительных исследований на уровне молекулярного докинга.

Вместе с этим, указанные замечания не умаляют теоретической и практической значимости данной диссертационной работы.

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.

Профессор кафедры биотехнологии
ФГБОУ «Восточно-Сибирский государственный
университет технологий и управления»
Министерства науки и высшего образования РФ
доктор биологических наук,
профессор

Жамсаранова Сэсэгма Дашиевна

(14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология)

670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40в

Тел: 8 (3012) 431415

e-mail: zhamsarans@mail.ru

<http://www.esstu.ru>

