

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Халзановой Антониды Валерьевны «Иммуномодулирующее действие экстракта сухого *Silene jeniseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците», представленную в диссертационный совет 99.0.045.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность работы

Актуальность диссертационной работы Халзановой А.В. определяется ростом иммунодефицитных состояний и возросшей потребностью в средствах и методах эффективной и безопасной иммунокорригирующей терапии. Исследования последних лет показывают роль нарушений иммунной системы в патогенезе многих заболеваний. Несмотря на значимость и важность этого патогенетического звена, перечень иммуномодулирующих препаратов невелик. В связи с чем, поиск новых средств и способов регуляции иммунологической реактивности организма человека в условиях иммунодефицита стал одним из приоритетных направлений в развитии современной медицины. Наряду с синтетическими лекарственными препаратами, в качестве современных иммуномодуляторов значительное место занимают средства природного происхождения, обладающие иммуномодулирующим действием, низкой токсичностью и минимумом побочных эффектов. Эффективность фитосредств обусловлена сочетанием в них биологически активных веществ, обладающих широким спектром фармакологической активности. В связи с этим, работа автора по поиску растительных лекарственных средств, обладающих иммунопротекторным действием, является актуальной и представляет научный и практический интерес.

Научная новизна

Впервые проведенные соискателем исследования показали, что экстракт сухой и биологически активные вещества из надземной части *Silene jeniseensis*

Willd обладают иммуномодулирующей активностью при экспериментальном вторичном иммунодефиците, вызванном цитостатиком циклофосфаном. Установлено, что при пероральном введении животным, подвергнутым иммунодепрессии, испытуемого экстракта происходит восстановление показателей гуморального, клеточного и макрофагального звеньев иммунитета, а также структуры и функции иммунных органов – тимуса и селезенки. Кроме того, соискателем показано противотревожное и антидепрессивное действия экстракта *S. jeniseensis* в условиях циклофосфанового иммунодефицита. Иммуномодулирующее действие исследуемого средства, по мнению автора, обусловлено его выраженным антиоксидантными свойствами (снижение содержания МДА, повышение активности каталазы и содержания восстановленного глутатиона), а также его способностью стабилизировать мембранны иммунокомпетентных клеток. Соискателем показано, что экстракт значимо не влияет на показатели иммунной системы интактных животных; оказывает противотревожное и антидепрессивное действия, а также способствует выработке и сохранности условного рефлекса в поведенческих тестах. Автором установлено, что за иммуномодулирующий эффект исследуемого средства ответственны биологически активные вещества: флавоноид (изоориентин-2"-О-рамнозид), полисахарид (арабино-3,6-галактан) и экдистероид (20-гидроксиэкдизон).

Практическая значимость

Представленные соискателем результаты по иммуномодулирующей активности экстракта *S. jeniseensis* при экспериментальном иммунодефиците могут служить основой для разработки иммуномодулирующих средств растительного происхождения.

Полученные Халзановой А.В. данные используются в учебном процессе на кафедрах общей патологии человека, фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура диссертации

Работа написана по общепринятому плану и содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, главы собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, список литературы. Работа состоит из 152 страниц компьютерного текста, представлена 22 таблицами и 15 рисунками, включая микрофотографии. Список литературы включает 340 источников, из которых 159 – на иностранных языках.

Во введении автором аргументирована необходимость выполнения исследования, его цель и задачи. Четко сформулированы научная новизна, практическая ценность работы и основные положения, выносимые на защиту. Судя по представленным данным, работа прошла апробацию на научных конференциях и симпозиумах Международного и Всероссийского уровней.

Глава 1 «Обзор литературы» включает в себя 3 раздела. В разделе 1.1. автором представлены определение, распространенность иммунодефицитных состояний, классификации современных иммуномодуляторов. В разделе 1.2. приведены сведения об имеющихся на сегодняшний день лекарственных средствах растительного происхождения, обладающих иммуномодулирующими свойствами, а также показана иммуномодулирующая активность биологически активных веществ из лекарственных растений; в разделе 1.3. представлена краткая характеристика *S. jeniseensis*. Диссертантом в достаточном количестве использованы сведения из научной литературы отечественных и зарубежных авторов, в том числе за последние 10 лет.

Глава 2, характеризующая материалы и методы исследований, свидетельствует о высоком научно-методическом уровне работы. Следует отметить наличие широкого спектра современных методов исследований (биохимические, фармакологические, иммунологические, морфологические, морфометрические, статистические). Приводится описание объектов исследований (экстракта и индивидуальных соединений из надземной части *S. jeniseensis*) и способа воспроизведения иммунодефицитного состояния.

В главе 3 приводятся результаты собственных исследований. Соискателем изучено влияние испытуемого экстракта на состояние основных звеньев иммунной системы, массу и клеточность иммунных органов (тимуса и селезенки), пролиферативную активность лимфоцитов и состояние нервной системы у интактных животных. Как определено автором, экстракт *S. jeniseensis* не изменяет показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета, пролиферативной активности лимфоцитов; оказывает противотревожное и антидепрессивное действия, способствует выработке и сохранности условного рефлекса в поведенческих тестах.

В 4 главе диссертантом установлено иммуномодулирующее действие экстракта *S. jeniseensis* при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной циклофосфаном. Показано, что испытуемый экстракт в экспериментально-терапевтических дозах на фоне циклофосфана стимулирует клеточное и гуморальное звенья иммунитета, а также фагоцитарную активность макрофагов. Соискателем установлено, что применение экстракта *S. jeniseensis* у иммунодепрессированных мышей приводит к восстановлению структуры и функций тимуса и селезенки. Кроме того, установлены мембраностабилизирующее действие и антиоксидантная активность исследуемого экстракта при циклофосфановой иммуносупрессии. На основании результатов исследований автором отмечено, что испытуемый экстракт по иммунокорригирующему эффекту сопоставим с таковым препарата сравнения «Эхинацея», а по функциональной активности макрофагов и реакции ГЗТ экстракт *S. jeniseensis* имеет небольшое преимущество. Кроме того, автором показано, что исследуемое средство и выделенные из него биологически активные вещества (изоориентин-2"-О-рамнозид, арабино-3,6-галактан и 20-гидроксиэкдизон) оказывают выраженное антидепрессивное действие в условиях циклофосфанового иммунодефицита.

В 5 главе автором приведены данные по иммунокорригирующей активности биологически активных веществ из надземной части *S. jeniseensis*. В частности, исследования показали, что индивидуальные вещества способны

уменьшать супрессивное действие циклофосфана на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фагоцитоз перитонеальных макрофагов, что выражалось в увеличении индекса реакции ГЗТ, абсолютного, относительного числа АОК и фагоцитарного индекса. Наибольшую активность, по мнению автора, проявляет полисахарид арабино-3,6-галактан.

В главе 6 «Обсуждение результатов» соискатель сопоставляет собственные экспериментальные результаты с данными литературы, на основании чего обсуждает и раскрывает потенциальные механизмы иммуномодулирующего действия экстракта *S. jeniseensis* и выделенных из него веществ при циклофосфановой иммуносупрессии.

Приведенные диссертантом заключение и выводы достоверны и обоснованы обширным экспериментальным материалом с привлечением современных методов исследований и адекватными приемами статистической обработки полученных результатов; полностью отвечают цели и задачам исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Во всех работах отмечается определяющий вклад соискателя, являющегося основным автором. Опубликованные научные труды в полной мере отражают основные положения диссертации.

Степень обоснованности и достоверности заключений и выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения и выводы обоснованы достаточным количеством экспериментального материала, полученного с использованием современных фармакологических, иммунологических, биохимических, морфологических и морфометрических методов, а также адекватными приемами статистической обработки полученных данных, что позволяет сделать заключение о достоверности представленных результатов исследований.

Все главы и разделы в диссертационной работе и автореферате изложены четко и последовательно, написаны грамотным языком. Иллюстрации представлены таблицами и рисунками, включая цветные микрофотографии.

Однако при общей положительной оценке работы к диссертанту имеются следующие вопросы и замечания:

1. Чем обусловлен выбор модели циклофосфанового иммунодефицита?
2. Наряду с оценкой влияния испытуемого средства на функциональное состояние центральной нервной системы, почему не исследованы патоморфологические изменения в головном мозге животных?
3. Следовало бы изучить антиоксидантные свойства выделенных из *S. jeniseensis* индивидуальных веществ, с учетом их роли в иммуномодулирующем действии экстракта.
4. Почему автором не оформлена заявка на способ получения иммуномодулирующего средства в Роспатент, что могло бы подтвердить практическую значимость работы.

В целом, работа производит благоприятное впечатление, все приведенные замечания не затрагивают существа работы.

Заключение

Резюмируя изложенное выше, необходимо отметить, что рецензируемая работа соответствует специальности: 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты исследований имеют научную новизну, практическую ценность, интересны и не вызывают сомнений. Выводы диссертационной работы правомерны, обоснованы имеющимся большим объемом экспериментальных данных и согласуются с поставленными задачами. Работа представляет собой законченное самостоятельно выполненное научное исследование, в котором найдено решение актуальной проблемы поиска новых эффективных растительных средств для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитов.

Диссертационная работа Халзановой Антониды Валерьевны «Иммуномодулирующее действие экстракта сухого *Silene jeniseensis* Willd при

экспериментальном иммунодефиците» по актуальности, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (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 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Профессор кафедры геронтологии,
гериатрии и клинической фармакологии
Иркутской государственной медицинской
академии последипломного образования
– филиала Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

д.м.н., профессор

Верлан Надежда Вадимовна

(14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

Адрес: 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100

Телефон: (3952)465326

E-mail: nadverlan@mail.ru

<http://igmapo.ru>

Подпись верлан н. в.
ЗАВЕРЯЮ Бир
Нач. отдела кадров

25.05.2022.

«25» мая 2022 г.