

О Т З Ы В

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

Актуальность темы диссертационного исследования. Одним из приоритетных направлений современной иммунофармакологии является разработка эффективных, безопасных и доступных лекарственных средств для профилактики и лечения ряда заболеваний и патологических состояний, связанных с нарушением функции иммунной системы. Наличие у синтетических препаратов серьезных побочных эффектов заставляет научное сообщество искать новые средства, которые наряду с эффективностью обладали бы низкой токсичностью и соответственно минимальным количеством побочных эффектов. Этим требованиям вполне отвечают средства растительного происхождения. Иммуномодуляторы растительного происхождения, за исключением препаратов из растений рода Эхинацея, крайне мало изучены. Литературные данные отрывочные, в основном, проводятся исследования по влиянию средств на отдельные звенья иммунной системы, не хватает комплексного подхода к изучению активности данной группы средств. Практически не освещаются механизмы действия на иммунную систему средств растительного происхождения и выделенных из них биологически активных веществ. В связи с вышеизложенным, тема диссертационной работы Халзановой А.В., посвященной оценке иммуномодулирующей активности растительного средства - экстракта *Silene jeniseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците, является актуальной и интересной, особенно, в связи с новыми тенденциями на развитие импортозамещения в различных отраслях.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов. Диссертантом впервые установлена иммуномодулирующая активность экстракта *Silene jeniseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците. Введение опытным животным исследуемого средства в экспериментально-терапевтических дозах на фоне циклофосфановой иммуносупрессии нормализует показатели иммунитета: абсолютное и относительное число антителообразующих клеток, индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа, индекс увеличения лимфатических узлов, фагоцитарный индекс и антигенпрезентирующую функцию макрофагов. Кроме того, автором работы показано, что при введении мышам экстракта *Silene jeniseensis* восстанавливаются структурные изменения в тимусе и селезенке. В экспериментах показано, что иммуномодулирующее действие экстракта обусловлено содержанием в нем изоориентин-2"-О-рамнозида, арабино-3,6-галактана, 20-гидроксиэcdизона, обладающих выраженным иммуномодулирующим действием в условиях циклофосфановой иммуносупрессии. Соискателем также продемонстрирована способность экстракта *Silene jeniseensis* повышать активность ферментов антиоксидантной защиты организма, стабилизировать мембранны иммунокомпетентных клеток и тормозить процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул. Проведенное исследование по определению иммуномодулирующей активности испытуемого экстракта в сравнении с референтным препаратом позволило автору заключить о сопоставимости эффектов экстракта *Silene jeniseensis* и растительного средства «Эхинацея», причем в отношении интактных животных оба препарата не оказывали значимого действия. Кроме того, автором изучено влияние исследуемого средства на состояние центральной нервной системы у животных, в частности, установлено противотревожное и антидепрессивное действия экстракта в поведенческих тестах и стимуляция выработки и сохранности условного рефлекса. Изучение влияния экстракта *Silene jeniseensis* и выделенных из растения индивидуальных веществ на поведение опытных животных в условиях иммуносупрессии показало их выраженное антидепрессивное и противотревожное действия.

Практическая значимость. Полученные автором данные о выраженных иммуномодулирующих свойствах экстракта *Silene jeniseensis*, а также выделенные из него индивидуальных соединений являются предпосылкой для создания новых иммуномодуляторов растительного происхождения. Представленные соискателем результаты исследований используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий 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. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, глав собственных исследований, обсуждения полученных данных с использованием современных данных литературы, заключения, выводов и списка литературы. Указатель источников литературы содержит 340 ссылок на работы, опубликованные, в основном, за последние 10 лет. Работа изложена на 152 страницах, цифровой материал представлен в 22 таблицах и 15 рисунках, включая микрофотографии.

Актуальность выполнения данной работы приведена во введении, сформулированы ее цель и задачи. Обозначены научная новизна полученных результатов исследований, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы отражено влияние различных факторов на распространенность и рост заболеваний, связанных с нарушением функционирования иммунной системы, включая вторичные иммунодефицитные состояния; приведены классификации иммуномодуляторов, описаны иммунотропные свойства извлечений и биологически активных веществ из некоторых лекарственных растений, представлена краткая характеристика *Silene jeniseensis*.

В «Материалах и методах исследования» автор приводит характеристику экстракта, изучаемых биологически активных веществ из *Silene jeniseensis*, используемой модели иммунодефицитного состояния, последовательно описывает современные и достаточно информативные методы исследований: фармакологические, иммунологические, биохимические, морфологические, морфомет-

рические и статистические, позволяющие дать объективную оценку активности полученного растительного экстракта в условиях экспериментального иммунодефицита. Исследования выполнены на достаточном количестве экспериментальных животных.

В 3 главе автором показано влияние экстракта *Silene jeniseensis* и препарата сравнения «Эхинацея» на показатели иммунитета у интактных животных. В экспериментах установлено, что при введении исследуемых средств животным достоверных изменений показателей основных звеньев иммунного ответа не наблюдается. Также было изучено влияние экстракта *Silene jeniseensis* и препарата сравнения левзеи экстракта жидкого на состояние центральной нервной системы у крыс в поведенческих тестах. Исследования показали антидепрессивное, противотревожное действия экстракта, а также стимулирующее влияние на выработку и сохранность условного рефлекса.

В 4 главе автором приводятся результаты оценки иммуномодулирующего действия экстракта *Silene jeniseensis* при циклофосфановой иммуносупрессии. Установлено, что при курсовом введении его мышам, находящимся в состоянии иммунодепрессии, нормализуются показатели гуморального, клеточного звеньев иммунного ответа и функциональной активности макрофагов. Приведены результаты изучения антиоксидантной активности экстракта, а именно, установлено его ингибирующее влияние на процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул с активацией эндогенной антиоксидантной системы и стабилизации мембран клеток. При проведении исследований по влиянию экстракта *Silene jeniseensis* на морфофункциональное состояние органов иммунной системы мышей соискателем установлено его защитное действие, о чем свидетельствует увеличение количества клеток лимфоидного ряда, в том числе пролиферирующих, и восстановление структуры тимуса и селезенки. Сопоставление полученных в ходе экспериментов результатов иммуномодулирующей активности экстракта *Silene jeniseensis* в условиях иммунодепрессии и препарата сравнения «Эхинацея» является весомым доказательством эффективности исследуемого средства.

Диссидентом в 5 главе представлено иммуномодулирующее действие индивидуальных биологически активных веществ, выделенных из *Silene jeniseensis*. Доказано, что наибольшим влиянием на основные звенья иммунитета характеризуется арабино-3,6-галактан, применение 20-гидроксиэксизона оказывало наиболее выраженное влияние на макрофагальное звено, а изоориентин-2"-О-рамнозид показал равноценное влияние на основные звенья иммунной системы.

Полученные автором результаты подробно обсуждаются в 6 главе с привлечением литературных данных. Далее приведено итоговое заключение, в котором обобщены полученные результаты, на основании которых соискатель сформулировал выводы, отражающие цель работы и задачи, а также согласующиеся с положениями, выносимыми на защиту.

Обоснованность заключений и выводов. Приведенные диссидентом 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 исследований.

Автореферат отражает содержание диссертации.

Обращает на себя внимание активное участие автора в международных и российских конференциях, достаточно широкая апробация работы. Основное содержание диссертации представлено в 13 опубликованных научных работах (в том числе 3 статьи - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ), которые полностью отражают основные положения и выводы диссертации.

Вопросы и замечания. В целом, диссидентская работа производит благоприятное впечатление: по объему выполненных исследований, трактовке и интерпретации полученных результатов. При этом, в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы и замечания, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Чем обоснован выбор в качестве объектов исследований именно указанных индивидуальных веществ: изоориентин-2"-О-рамнозида, арабино-3,6-галактана и 20-гидроксиэксизона, тогда как в состав испытуемого экстракта входит и ряд других биологически активных веществ?
2. При оценке иммуномодулирующей активности испытуемого экстракта автор утверждает, что его эффективность сопоставима с действием препарата сравнения – «Эхинацея»; есть ли существенные отличия в их действиях?
3. Учитывая, что для тимуса характерна возрастная инволюция, почему не указан возраст мышей, используемых в эксперименте?
4. Представляется, что с точки зрения наглядности представленных данных, часть из них (например, приведенных в таблицах 4.2.1, 4.3.1, 4.3.2, 4.4.1, 4.4.2) лучше было привести в виде графиков.

Высказанные вопросы и замечания не снижают ценности представленных результатов рецензируемой работы и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Заключение. Диссертационная работа Халзановой Антониды Валерьевны на тему: «Иммуномодулирующее действие экстракта сухого *Silene jeniseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, в которой установлена выраженная иммуномодулирующая активность растительного средства – экстракта *Silene jeniseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците.

В целом, диссертационная работа Халзановой А.В. по актуальности темы, объему проведенных исследований, научно-методическому уровню, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»), а ее автор

Халзанова А.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Врач-инфекционист отделения
кишечных инфекций

Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения
«Республиканская клиническая
инфекционная больница»

к.м.н.

(специальность 14.03.06 - фармакология,
клиническая фармакология)

670047, Россия, г. Улан-Удэ,
ул. Пирогова, 9 а
Тел./факс: 8 (3012) 41-67-21
e-mail: info@rkib03.ru
www. <https://rkib03.ru>

«02 июня 2022 г.



Убеева Елена Александровна



02.06.2022г.