

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального  
государственного

бюджетного научного учреждения  
«Всероссийский научно-  
исследовательский институт  
лекарственных и ароматических  
растений» академик РАН  
Н.И. Сидельников

«20» мая 2022 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации на докторскую работу Халзановой Антониды Валерьевны «Иммуномодулирующее действие экстракта сухого *Silene jeniseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Докторский совет 99.0.045.03 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология

**Актуальность темы.** В последнее время в патогенез многих заболеваний активно вовлекается иммунная система, и лечение таких состояний является достаточно сложной задачей. Традиционные методы терапии либо недостаточно эффективны, либо сопровождаются развитием побочных реакций. Фитотерапия иммунодефицитных состояний является перспективным направлением совершенствования методов иммунокоррекции и иммунореабилитации. Средства растительного происхождения, обладающие наряду с достаточной эффективностью низкой токсичностью и отсутствием выраженных побочных эффектов, представляют огромный интерес для дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику. Арсенал препаратов растительного происхождения, обладающих иммуномодулирующим действием, в основном, представлен препаратами из растений рода эхинацея импортного производства; средств, выпускаемых

отечественной промышленностью, на современном рынке значительно меньше. Поиск и разработка новых иммуномодуляторов из экологически чистого растительного сырья Байкальского региона является перспективной задачей современной иммунофармакологии. В этой связи не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы А.В. Халзановой, посвященной оценке иммуномодулирующего действия экстракта сухого из надземной части смолевки енисейской (*Silene jeniseensis* Willd) при экспериментальном вторичном иммунодефиците.

**Научная новизна.** Диссидентом установлена выраженная иммуномодулирующая активность растительного средства - экстракта сухого из *S. jeniseensis* при экспериментальной иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом. Показано, что введение мышам внутривенно экстракта *S. jeniseensis* в экспериментально-терапевтических дозах на фоне циклофосфамида способствует повышению показателей клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, а также функциональной активности макрофагов по сравнению с уровнем супрессии. Автором установлено, что эффект исследуемого средства сопоставим с действием референтного препарата – «Эхинацея». Также показано, что указанные средства не оказывают существенного влияния на основные звенья иммунной системы и на пролиферацию лимфоцитов у интактных животных, что характерно для истинных иммуномодуляторов. К тому же, исследуемое средство оказывает противотревожное и антидепрессивное действия в поведенческих тестах и стимулирует выработку и сохранность условного рефлекса. Соискателем также установлено, что на фоне введения циклофосфамида испытуемый экстракт и выделенные из него вещества оказывают выраженное антидепрессивное действие, увеличивая двигательную и исследовательскую активность животных в базовых тестах. Иммуномодулирующее действие экстракта *S. jeniseensis* автор связывает с

наличием в нем биологически активных веществ: флавоноида изоориентин-2"-О-рамнозида, полисахарида арабино-3,6-галактана и экдистероида 20-гидроксиэкдизона, эффективность которых также доказана соискателем в отношении основных звеньев иммунной системы. При этом установлено, что наиболее выраженным иммуномодулирующим эффектом из индивидуальных соединений обладает арабино-3,6-галактан. Кроме того, Халзановой А.В. показано, что экстракт сухой *S. jeniseensis* восстанавливает морфофункциональное состояние тимуса и селезенки у мышей на фоне циклофосфамида, что выражается в ограничении деструктивных процессов и восстановлении структурных компонентов указанных органов. Наряду с этим, автором доказано, что в основе иммуномодулирующего действия испытуемого средства лежат его способности стабилизировать мембранны иммунокомпетентных клеток за счет ингибирования свободнорадикального окисления биомакромолекул и повышения активности ферментов антиоксидантной защиты организма (снижение содержания МДА и повышение активности каталазы и содержания восстановленного глутатиона в гомогенате селезенки).

**Практическая значимость.** Полученные диссертантом данные о целесообразности коррекции иммунодефицитных состояний экстрактом сухим из *Silene jeniseensis* позволяют рекомендовать его для использования в клинической практике в качестве новых эффективных и безопасных растительных иммуномодулирующих препаратов. Значимость полученных результатов подтверждается их использованием 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.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы при разработке лекарственных препаратов на основе растительного сырья в научных и прикладных исследованиях по изучению иммуномодулирующего действия биологически активных соединений растительного происхождения в лабораториях научно-исследовательских учреждений, а также в учебном процессе на кафедрах фармакологии, фитотерапии медицинских и фармацевтических ВУЗов.

**Структура и оформление диссертации.** Структура, последовательность выполнения работы и содержание глав соответствует общей цели и конкретным задачам диссертационного исследования.

Диссертационная работа изложена на 152 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания использованных в работе материалов и методов исследований, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и списка литературы (340 источников, из них 159 - на иностранных языках). В работе приведено 22 таблицы и 15 рисунков, включая микрофотографии.

В введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, указаны научная новизна и практическая значимость выполненных исследований.

В обзоре литературы соискателем представлена информация о распространенности, патогенезе вторичных иммунодефицитных состояний и классификации иммуномодулирующих препаратов; обоснована необходимость дополнения основного классического лечения иммунодефицитных состояний иммуномодуляторами растительного происхождения. Описаны иммуномодулирующие эффекты извлечений и биологически активных веществ, выделенных из растений. Кроме того, диссертант, опираясь на результаты ранее проведенных исследований, а также данные о химическом составе и фармакологической активности

экстракта сухого и индивидуальных соединений *S. jeniseensis*, аргументирует возможность и целесообразность использования исследуемого экстракта в качестве иммунокорригирующего средства.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика объектов исследования – экстракта сухого из надземной части *S. jeniseensis* и выделенных из нее индивидуальных веществ; приведена модель экспериментального вторичного иммунодефицита с использованием цитостатика циклофосфана; изложены современные информативные фармакологические, биохимические, иммунологические, морфологические, морфометрические и статистические методы исследований, позволяющие объективно оценить иммуномодулирующее действие экстракта *S. jeniseensis*.

Третья глава диссертационного исследования посвящена определению влияния экстракта *S. jeniseensis* на состояние иммунной и нервной систем у интактных животных. Автором установлено, что испытуемый экстракт относится к группе малотоксичных веществ; также как и препарат сравнения «Эхинацея» не вызывает значимых изменений массы и клеточности иммунных органов (тимуса и селезенки), не оказывает существенного влияния на процессы антителообразования, клеточно-опосредованную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, пролиферативную активность лимфоцитов и функциональную активность макрофагов у интактных животных. Кроме того, исследуемое средство оказывает противотревожное и антидепрессивное действие в поведенческих тестах.

В четвертой главе соискателем приводятся данные, подтверждающие выраженную иммуномодулирующую активность экстракта *S. jeniseensis* при экспериментальной циклофосфановой иммуносупрессии. Показано, что исследуемое средство восстанавливает показатели реакций клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа, а также нормализует морффункциональное состояние иммунных органов – тимуса и

селезенки. Также показано, что испытуемый экстракт и выделенные из него вещества оказывают выраженное антидепрессивное действие на фоне введения циклофосфана, значимо повышая двигательную и исследовательскую активность животных в базовых тестах. Доказано, что эффективность исследуемого средства сопоставима с действием препарата сравнения – «Эхинацея». Автором выявлено, что в основе иммунокорригирующего влияния испытуемого средства лежат его выраженные антиоксидантное и мембраностабилизирующее свойства.

Исследование иммуномодулирующей активности выделенных индивидуальных веществ из *S. jeniseensis* при экспериментальной иммуносупрессии в главе 5 показало, что наиболее выраженным иммуномодулирующим действием обладает полисахарид арабино-3,6-галактан.

Обсуждение результатов проведенного исследования основано на большом фактическом материале и данных литературы; автор обосновывает полученные результаты собственных исследований и обсуждает механизмы иммуномодулирующей активности экстракта *S. jeniseensis* и выделенных индивидуальных веществ.

Заключение представляет собой обобщение полученных данных, в полной мере аргументировано. Представленные в работе выводы четкие, лаконичные, полностью отражают содержание диссертации.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.** Сформулированные автором выводы в полной мере обоснованы и отвечают цели и задачам исследований. Структура и последовательность изложения материала в диссертации и автореферате совпадают и отражают данные, полученные автором.

Результаты исследований базируются на достаточном фактическом материале. Эксперименты выполнены с использованием комплекса

фармакологических, биохимических, иммунологических, морфологических, морфометрических и статистических методов исследований, что позволяет сделать заключение о достоверности результатов, полученных автором. Заключение и выводы логично вытекают из полученных данных и в достаточной степени аргументированы.

Апробация настоящей работы осуществлена в виде докладов на международных и всероссийских конференциях, в них отражены основные положения и выводы диссертации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

При общей положительной оценке работы Халзановой А.В. представляется необходимым сделать ряд замечаний и пожеланий:

1. С какой целью исследовано влияние изучаемого экстракта на состояние центральной нервной системы и почему в выводах не отражены полученные данные о противотревожном и антидепрессивном действии экстракта и индивидуальных биологически активных веществ при экспериментальной циклофосфановой иммуносупрессии.

2. Объясните выбор доз для объектов исследования и укажите более подробно фитохимический (количественный и качественный) состав экстракта.

3. Какими биологически активными веществами обусловлен иммуномодулирующий эффект препарата сравнения – таблетки «Эхинацея»?

4. Автору следовало бы расширить спектр методов по оценке состояния свободнорадикального окисления.

5. При изучении иммуномодулирующей активности биологически активных веществ, вероятно, стоило также использовать группу сравнения лабораторных животных для объективной оценки полученных результатов.

6. В дальнейшей работе автору с учетом оценки иммуномодулирующей и нейротропной активности объекта исследования на фоне цитостатической иммуносупрессии рекомендуем изучить данные свойства на конкретной модели повреждения (например, при экспериментальной опухоли) и фармакологическую безопасность экстракта.

Следует отметить, что указанные замечания и пожелания не носят принципиального характера, не снижают степени научной новизны, практической значимости представленной работы.

**Заключение.** Диссертационная работа Халзановой Антониды Валерьевны «Иммуномодулирующее действие экстракта сухого *Silene jeniseensis* Willd при экспериментальном иммунодефиците» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи в области фармакологии, клинической фармакологии по установлению иммуномодулирующего действия экстракта и индивидуальных извлечений из *Silene jeniseensis* Willd при экспериментальном вторичном иммунодефиците.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Халзановой А.В. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертационную работу Халзановой А.В. обсужден и одобрен на заседании специализированной секции Ученого совета ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт

лекарственных и ароматических растений» по поиску БАВ и разработке лекарственных средств (протокол № 5 от «18» мая 2022 г.).

Заведующий отделом экспериментальной фармакологии  
Центра доклинических исследований  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Всероссийский  
научно-исследовательский институт лекарственных  
и ароматических растений»  
доктор медицинских наук

Ферубко Екатерина Владимировна

(14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

Тел: 8(495)-388-11-00

e-mail: [vilarnii@mail.ru](mailto:vilarnii@mail.ru)

[www.vilarnii.ru](http://www.vilarnii.ru)

Подпись заведующего отделом экспериментальной фармакологии  
Центра доклинических исследований

доктора медицинских наук Е.В. Ферубко

заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ ВИЛАР

кандидат фармацевтических наук

Семкина Ольга Александровна

«19» мая 2022 г.

