

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»
член-корреспондент Российской академии наук,
доктор сельскохозяйственных наук



О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу Тишковец Светланы Валерьевны «Влияние комплексного растительного средства «Тиреофит» на течение экспериментального гипотиреоза», 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 представленной диссертационной работы Тишковец С.В. обусловлена увеличением числа больных с гипофункцией щитовидной железы, а также использованием в лечении гипотиреоза только патогенетической гормонозаместительной терапии, которая не всегда позволяет достигнуть приемлемого качества жизни пациентов, имеет нежелательные побочные реакции и нуждается в обязательном врачебном контроле. В этом плане использование лекарственных средств растительного происхождения, проявляющих широкий спектр фармакологической активности, способных одновременно воздействовать на основные патогенетические факторы заболеваний, может быть рассмотр-

рено в качестве наиболее приемлемого подхода в профилактике и комплексном лечении гипофункции щитовидной железы.

В соответствии с вышеизложенным, актуальность диссертационной работы Тишковец С.В., посвященной исследованию влияния комплексного растительного средства «Тиреофит» на течение экспериментального гипотиреоза, не вызывает сомнений.

Работа выполнена в лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН в соответствии с задачами по проекту № 62.1.8. «Создание лекарственных средств системного действия на основе тибетской медицины», утвержденным Президиумом СО РАН.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что автором впервые были установлены фармакологические свойства (антиоксидантное, мемраностабилизирующее, антигипокисческое, противовоспалительное и иммуномодулирующее) и выраженная фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства «Тиреофит» при мерказолиловом гипотиреозе. Показано, что «Тиреофит» в диапазоне доз 100-300 мг/кг проявляет выраженное тиреопротективное влияние при экспериментальном гипотиреозе, способствуя ограничению структурных изменений в щитовидной железе, повышению уровня тиреоидных гормонов и снижению содержания тиреотропного гормона в сыворотке крови. Применение «Тиреофита» на фоне экспериментального гипотиреоза повышает ориентировочно-исследовательскую активность и уровень мотивации животных, оказывает антиамнестическое влияние, а также способствует нормализации сердечных сокращений. Определено, что на фоне сочетания мерказолилового гипотиреоза и токсического гепатита «Тиреофит» проявляет высокую активность в отношении восстановления периферической конверсии тироксина в трийодтиронин. Диссидентом установлено, что основными механизмами, определяющими фармакотерапевтическую эффективность экстракта сухого «Тиреофит» при гипотиреозе, являются его спо-

собности проявлять противовоспалительное, иммуномодулирующее действия, усиливать периферическую конверсию Т4 в Т3, нормализовать энергетический метаболизм клеток на фоне ограничения свободнорадикального окисления биомакромолекул.

Практическая значимость

Результаты проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедрах терапии, фармакологии и клинической фармакологии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ. По результатам исследования автором направлена заявка на предполагаемое изобретение (регистрационный номер 2018107502 от 28.02.2018 г.) «Способ получения средства, обладающего тиреотропной и антиоксидантной активностью».

Структура и оформление диссертации

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

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы. Материал изложен на 133 страницах, включает 25 таблиц и 14 рисунков. Список литературы состоит из 248 источников, из них 86 – на иностранных языках.

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цель и задачи исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы.

В главе «Обзор литературы» соискатель приводит современные представления об этиологии, патогенезе и классификации гипотиреоза. Подробно рассмотрены современные подходы к лечению гипотиреоза, в том числе средствами растительного происхождения. Представлены данные литературы по хими-

ческому составу и фармакологическим свойствам компонентов, входящих в состав испытуемого комплексного средства, опираясь на которые, автор аргументирует возможность и целесообразность использования «Тиреофита» в профилактике и лечении гипофункции щитовидной железы. Диссертантом в достаточной мере использованы доступные материалы из публикаций отечественных и зарубежных авторов, в том числе за последние 10 лет.

Во второй главе автором описываются фармакологические, физиологические, биохимические, иммунологические, морфологические и статистические методы исследований. Данна характеристика объекта исследования и изложен способ воспроизведения экспериментального гипотиреоза.

В третьей и четвертой главах соискателем представлены данные собственных исследований. Так, в третьей главе Тишковец С.В. установлено, что «Тиреофит» относится к классу «практически нетоксичные вещества», не оказывает значимого влияния на функциональное состояние сердечно-сосудистой и нервной систем интактных животных. Автор показал, что «Тиреофит» проявляет выраженное противовоспалительное действие, способствуя снижению степени экссудации при формалиновом и коррагениновом отеках, а также ограничивая степень альтерации тканей уксусной кислотой и усиливая регенераторные процессы в очаге воспаления. Соискатель установил, что исследуемый экстракт способен ослаблять супрессивное действие азатиоприна на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фагоцитоз макрофагов. На фоне гипоксии различного генеза «Тиреофит» проявляет антигипоксическую активность, увеличивая продолжительность жизни животных. В условиях *in vitro* «Тиреофит» оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие, предотвращая разрушение биологических мембран эритроцитов, обладает выраженной антирадикальной активностью в отношении DPPH-радикала, О₂-радикала, оксида азота, а также железо хелатирующей активностью.

В четвертой главе автор представил результаты исследований по оценке фармакотерапевтической эффективности «Тиреофита» при экспериментальном гипотиреозе, а также при сочетании с токсическим гепатитом. Показано, что

изучаемый экстракт в экспериментально-терапевтических дозах обеспечивает выраженную фармакотерапевтическую эффективность при экспериментальном гипотиреозе, способствуя увеличению уровня тиреоидных гормонов на фоне снижения содержания тиреотропного гормона в сыворотке крови. Соискатель показал, что «Тиреофит» ограничивает развитие структурных изменений в эпителиоцитах, увеличивает объем коллоида относительно такового у фолликулярного эпителия, тем самым способствует повышению функциональной активности железы. Установлено, что исследуемый экстракт снижет массу щитовидной железы по отношению к контролю. Применение «Тиреофита» нивелирует анксиогенный эффект, развивающийся на фоне экспериментального гипотиреоза, нормализует поведенческие показатели животных в teste «открытое поле»; в teste «условный рефлекс пассивного избегания» восстанавливает процессы ввода, обработки, консолидации информации и воспроизведения памятного следа. Диссертант выявил, что «Тиреофит» на фоне сочетания гипотиреоза с токсическим гепатитом проявляет более выраженную активность в отношении восстановления периферической конверсии тироксина в трийодтиронин по сравнению с препаратом сравнения – таблетки ламинарии, что обусловлено его способностью ограничивать развитие цитолитического синдрома. Введение животным «Тиреофита» при экспериментальном гипотиреозе, а также при тиреоидной недостаточности, осложненной токсическим гепатитом, оказывало энергопротективное влияние, о чем свидетельствовало повышение содержания АТФ и нормализация соотношения лактат/пируват в ткани печени. Выявленное корrigирующее действие растительного средства «Тиреофит» на процессы окислительного фосфорилирования в условиях мерказолилового гипотиреоза и его сочетания с токсическим гепатитом обусловлено его способностью снижать интенсивность окислительной деструкции биомакромолекул, а также повышать антиоксидантную систему организма, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня малонового диальдегида, повышение активности каталазы, супероксиддисмутазы и содержания восстановленного глутатиона.

Обсуждение результатов проведенного исследования, основанное на анализе результатов собственных исследований, а также данных литературы, отражает суть проблемы; соискатель обосновывает полученные результаты исследований и объясняет механизмы тиреопротективного влияния исследуемого средства «Тиреофит».

Заключение представляет собой обобщение полученных данных, в полной мере аргументировано. Представленные в работе выводы четкие, лаконичные, полностью отражают полученные результаты. Далее автор представляет список литературы и используемые в работе сокращения и аббревиатуры.

Степень обоснованности научных положений, рекомендаций и выводов, полученных соискателем

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Тишковец С.В., обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. Исследования выполнены на современном научно-методическом уровне, подтверждены серией экспериментальных данных с привлечением фармакологических, физиологических, биохимических, иммунологических и морфологических методов. Полученные данные обработаны с применением методов математической статистики, что позволяет сделать заключение о достоверности представленных результатов исследований.

Апробация настоящей работы выполнена в виде докладов на региональных, всероссийской и международных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Публикации и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Наряду с общей положительной оценкой рассматриваемой диссертационной работы Тишковец С.В., представляется необходимым сделать ряд замечаний и предложений:

1. В работе не указаны возраст животных и сроки проведения экспериментов, почему?
2. В диссертации отсутствует обоснование выбора дозы препарата сравнения – таблеток ламинарии, с чем это связано?
3. В автореферате не представлены микрофотографии щитовидной железы в контроле и опытах, почему?
4. Учитывая роль иммунной системы в развитии заболеваний щитовидной железы, необходимо было оценить влияние «Тиреофита» на цитокиновый профиль при экспериментальном гипотиреозе.
5. Поскольку периферическая конверсия тироксина в трийодтиронин, в основном, происходит в печени, необходимо было исследовать влияние «Тиреофита» на данный процесс отдельно при гепатите.

Указанные замечания и предложения не носят принципиального характера и не снижают научно-практической ценности диссертационной работы Тишковец С.В.

Заключение

Диссертационная работа Тишковец Светланы Валерьевны «Влияние комплексного растительного средства «Тиреофит» на течение экспериментального гипотиреоза» является законченным, самостоятельно выполненным научным трудом, направленным на решение важной задачи в области фармакологии, клинической фармакологии по определению тиреопротективного влияния нового растительного средства «Тиреофит» при гипофункции щитовидной железы.

В целом, диссертационная работа Тишковец С.В. по актуальности темы, объему проведенных исследований, научно-методическому уровню, научной новизне и практической значимости является завершенным исследованием и отвечает требованиям к кандидатским диссертациям, предъявляемым ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»), а ее автор заслуживает присуждения искомой

степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертационную работу Тишковец С.В. обсужден на заседании секции Ученого совета по поиску БАВ и разработке лекарственных растительных препаратов ФГБНУ ВИЛАР (Протокол № 2 от «7» мая 2019 г.).

Заведующий отделом экспериментальной
и клинической фармакологии
Центра медицины
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский
институт лекарственных и
ароматических растений»
кандидат медицинских наук

Жу-

Екатерина Владимировна Ферубко

(Шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7, Стр. 1
тел.: 8 (495)712-09-18
e-mail: vilarnii@mail.ru
www.vilarnii.ru

Подпись заведующего отделом экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» Екатерины Владимировны Ферубко заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ ВИЛАР
кандидат фармацевтических наук

Семкина Ольга Александровна

«7» мая 2019 г.



Семкин