ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Харжеева Дмитрия Викторовича «Нейропротективное действие экстракта сухого *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. при тревожно-депрессивных расстройствах», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 990.140.03 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы. Диссертационная работа Харжеева Д.В. посвящена актуальной проблеме медицинской науки и практического здравоохранения – разработке и внедрению новых лекарственных средств, способных снижать проявления тревожно-депрессивных расстройств. Тревога и депрессия в настоящее время приобретают особую значимость, что объясняется возрастающим уровнем стресса на фоне урбанизации, миграции и увеличения плотности населения, а также старением общества. Тревожно-депрессивные расстройства снижают трудоспособность, качество жизни пациентов и усугубляют симптоматику соматических заболеваний. Наличие ограничений в применении классических транквилизаторов и антидепрессантов делает поиск лекарственных средств с анксиолитическими и антидепрессивными свойствами актуальным. В этом плане исследование экстракта сухого *Schizonepeta multifida* в фармакотерапии тревожно-депрессивных расстройств представляет большой теоретический и практический интерес.

Научная новизна. Диссертантом впервые установлено выраженное нейропротективное действие экстракта сухого из корней *Schizonepeta multifida* при тревожно-депрессивных расстройствах, индуцированных хроническими стрессовыми состояниями. Автором выявлено, что экстракт *Schizonepeta multifida* снижает выраженность стрессорных изменений во внутренних органах животных, а также уменьшает количество регрессивных форм нейронов в структурах головного мозга на фоне депривации сна и хронического комбинированного стресса. Указанный растительный экстракт устраняет у животных проявления тревожного состояния и депрессии, способствует мотивации ориентировочно-исследовательского поведения. Показано, что стресс-протективный эффект экстракта *Schizonepeta multifida* реализуется за счет его способности ограничивать гиперактивацию симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем, наряду с ингибированием свободнорадикального окисления биомакромолекул, повышения активности эндогенной антиоксидантной системы, стимуляции ГАМК-ергической нейропередачи, а также повышения сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в нейронах головного мозга. Соискателем установлено, что для экстракта сухого из корней *Schizonepeta multifida* характерно полимодальное влияние на функциональное состояние нервной системы, заключающееся в проявлении анксиолитического,

антидепрессивного, ноотропного, умеренного седативного и противосудорожного свойств. Доказано, что анксиолитический эффект экстракта *Schizonepeta multifida* в большей степени реализуется за счет входящих в его состав эфирного масла и лютеолин-7-О-глюкозида, в меньшей степени – урсоловой кислоты.

Практическая значимость. Результаты проведенных фармакологических исследований аргументируют целесообразность рекомендации экстракта *Schizonepeta multifida* для клинической практики в качестве эффективного и безопасного лекарственного средства, предназначенного для лечения и профилактики тревожно-депрессивных расстройств. Полученные результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института Бурятского государственного университета. Автором направлена заявка на предполагаемое изобретение «Способ получения средства, обладающего анксиолитической и антидепрессивной активностью» от 16.07.2018 г.

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

Диссертационная работа изложена на 133 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания используемых в работе материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка литературы, включающего 224 источника, из которых 131 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 16 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна, практическая значимость выполненных исследований, указаны связь задач исследований с планом научно-исследовательских работ ИОЭБ СО РАН и личный вклад автора.

В обзоре литературы соискатель приводит современные классификации анксиолитиков и антидепрессантов, основанные на механизме их действия. Автор описывает фармакологические (фармакокинетические) свойства препаратов, а также побочные эффекты, сопровождающие их применение. Особое внимание диссертант отводит разделу, в котором представлены лекарственные растения, анксиолитическое и/или антидепрессивное свойства которых доказаны экспериментальными и клиническими исследованиями. Кроме того, соискатель, опираясь на данные литературы о химическом составе и опыте применения *Schizonepeta multifida* в народной и традиционной медицинах, аргументирует возможность и целесообразность использования экстракта сухого из корней данного растения в профилактике и лечении тревожно-депрессивных расстройств.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика объектов исследования – экстракта сухого *Schizonepeta multifida*, индивидуальных извлечений, полученных из корней, описаны

способы воспроизведения тревожно-депрессивных состояний у лабораторных животных, изложены современные фармакологические, биохимические, физиологические, морфологические, морфометрические и статистические методы исследований, позволяющие объективно оценить основные фармакологические свойства и нейропротективное влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* при тревожно-депрессивных состояниях.

Третья глава посвящена исследованию влияния экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на функциональное состояние центральной нервной системы. Используя серию поведенческих тестов, рекомендованных Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2012), автор установил, что исследуемый растительный экстракт в экспериментально-терапевтических дозах проявляет анксиолитическое, антидепрессивное, умеренное седативное, ноотропное и противосудорожное действие. Диссертантом показано, что анксиолитические свойства характерны и для доминирующих биологически активных веществ, выделенных из корней *Schizonepeta multifida:* эфирного масла, лютеолин-7-О-глюкозида и урсоловой кислоты.

В четвертой главе диссертант показал, что в экспериментально-терапевтической дозе экстракт сухой *Schizonepeta multifida* оказывает выраженную фармакотерапевтическую эффективность на фоне стрессовых ситуаций. Автором были выбраны адекватные модели хронического стресса – длительная депривация сна по Жуве и хронический комбинированный стресс со сменой разномодальных стрессоров, на фоне которых у животных развиваются тревожное и депрессивноподобное состояния, имеющие феноменологическое сходство с клинической картиной тревожно-депрессивных расстройств у человека. Экстракт сухой *Schizonepeta multifida* на фоне данных стрессовых ситуаций снижает выраженность стрессорных изменений во внутренних органах животных, проявляет выраженную противотревожную и антидепрессивную активность, улучшает когнитивные функции мозга с ограничением количества регрессивных нейронов в структурах головного мозга. Соискатель показал, что данный эффект растительного экстракта обусловлен его способностью ограничивать гиперактивацию центральных стресс-реализующих систем, наряду с ингибированием свободнорадикальных процессов, активацией эндогенной антиоксидантной системы и повышением сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в нейронах головного мозга.

Пятая глава посвящена выявлению и доказательству основных механизмов нейропротективного влияния экстракта сухого *Schizonepeta multifida*. Поскольку ведущая роль в патогенезе тревожно-депрессивных расстройств принадлежит торможению ГАМК-ергической нейропередачи, автором приведены результаты влияния фитоэкстракта на состояние указанной системы. Установлено, что экстракт сухой *Schizonepeta multifida* оказывает стимулирующее влияние на ГАМК-ергическую систему, ингибируя действие блокатора хлорного канала – пикротоксина и блокатора $ГАМК_А$-рецептора – бикукуллина. Наряду с этим,

соискателем на трех моделях острых гипоксий выявлен антигипоксический эффект данного экстракта. В условиях *in vitro* на моделях перекисного и осмотического гемолиза установлено мембраностабилизирующее действие *Schizonepeta multifida.*

Обсуждение результатов проведенного исследования основано на большом фактическом материале и данных литературы; автор обосновывает полученные результаты собственных исследований и обсуждает механизмы нейропротективного влияния экстракта сухого *Schizonepeta multifida*.

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 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, физиологических, морфологических, морфометрических и статистических методов исследований, что позволяет сделать заключение о достоверности результатов, полученных автором. Заключение и выводы логично вытекают из полученных результатов 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 диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них 3 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

При общей положительной оценке работы Харжеева Д.В. представляется необходимым сделать ряд замечаний и пожеланий:

1. В работе отсутствует обоснование выбора препарата сравнения – валерианы экстракта, почему?
2. Морфологические исследования головного мозга необходимо подтвердить микрофотографиями.
3. В главе «Материалы и методы исследований не указано проводилась ли дифференцировка животных на активные и пассивные особи.
4. Влияние экстракта сухого *Schizonepeta multifida* на функциональное состояние центральной нервной системы целесообразно было оценить не только при курсовом, но и при однократном введении животным.
5. Соискателем установлено анксиолитическое действие выделенных из корней *Schizonepeta multifida* соединений (эфирного масла, лютеолин-7-О-глюкозида и урсоловой кислоты); учитывая, что испытуемый экстракт

обладает полимодальным эффектом, целесообразно было отметить влияние основных биологически активных веществ на поведение животных в тестах «поведенческое отчаяние по *Porsolt*» и «подвешивание за хвост».

Следует отметить, что указанные замечания и пожелания не носят принципиального характера, не снижают научную новизну и практическую значимость представленной работы.

Заключение. Диссертационная работа Харжеева Дмитрия Викторовича «Нейропротективное действие экстракта сухого *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. при тревожно-депрессивных расстройствах» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи в области фармакологии, клинической фармакологии по установлению нейропротективного действия экстракта сухого *Schizonepeta multifida*.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Харжеева Д.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: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник
отдела экспериментальной и
клинической фармакологии
Центра медицины Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Всероссийский
научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»
доктор медицинских наук Владимир Карлович Колхир

Специальность 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1
Тел.: 8 (495) 388-55-09
e-mail: kolkhir@pharmvilar.ru
http://vilarnii.ru/

Подпись главного научного сотрудника отдела экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» Колхира Владимира Карловича заверяю.
Заместитель директора по науке ФГБНУ ВИЛАР,
доктор фармацевтических наук,
профессор Мизина Прасковья Георгиевна

09.11.2018 г.