

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждение высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



чен – корр. РАН, д.м.н., профессор
В.Н. Павлов

7 » мая 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Димитрова Олега Георгиевича «Фармакотерапевтическая эффективность «тетрафитона» при экспериментальных стресс-индуцированных состояниях», 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 темы. В настоящее время одним из приоритетных направлений в сфере охраны здоровья населения РФ является разработка инновационных технологий в области профилактики и терапии стресс-индуцированных заболеваний, продиктованной их ключевой ролью в инвалидизации, снижении продолжительности жизни и повышении риска внезапной смерти. Учитывая широкое распространение стрессовых ситуаций, их медико-социальные и экономические последствия, перспективным направлением повышения стрессоустойчивости организма человека в экстремальных условиях является применение растительных адаптогенов - лекарственных средств, способствующих повышению неспецифической резистентности организма.

Научная новизна диссертационной работы Димитрова О.Г. заключается в том, что автором впервые проведено фармакологическое исследование экстракта сухого «тетрафитон», полученного из корневищ *Inula helenium* L. и *Zingiber officinale Roscoe*, плодов *Elettaria cardamomum* Maton., побегов *Caragana*

spinosa (L.) Wall ex Hornem, содержащего комплекс БАВ, доминирующими группами которого являются фенольные соединения и летучие терпеноиды. Соискателем установлено, что исследуемое средство в экспериментально-терапевтических дозах повышает неспецифическую сопротивляемость организма животных к острому и хроническому стрессу, интенсивным физическим нагрузкам, гипоксии (гипоксической, гемической, тканевой); оказывает мембраностабилизирующее, антиоксидантное, анаболическое действие. Доказано, что курсовое введение животным «тетрафитона» сопровождается уменьшением выраженности патологических изменений во внутренних органах при остром иммобилизационном и хроническом эмоциональном стрессе, что обусловлено снижением гиперактивации центральных стресс-реализующих симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем организма. Указанное средство повышает общую физическую выносливость животных, а также активность основных звеньев иммунной системы при иммуносупрессивном состоянии. «Тетрафитон» оказывает психотропное влияние, зависящее от индивидуальных психологических характеристик животных: у животных с активной стратегией поведения средство стимулирует поисково-исследовательскую активность, оказывает анксиолитическое действие, а у «пассивных» животных - уменьшает проявления «неврастенических» реакций на фоне хронического действия стрессоров. Адаптогенное действие испытуемого средства обусловлено повышением устойчивости мембранных структур клеток, оптимизацией энергетических процессов, на фоне ингибирования процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул и повышения активности эндогенной антиоксидантной системы.

Практическая значимость работы. Исследования, проведенные автором, имеют несомненную практическую значимость. Материалы исследований оформлены в виде отчета по доклиническим исследованиям нового адаптогенного средства. Кроме этого, результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и

фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (акт внедрения от 01.03.2019).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы при разработке лекарственных средств на основе растительного сырья в научных и прикладных исследованиях по изучению адаптогенного действия биологически активных соединений растительного происхождения, а также в учебном процессе на кафедрах фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинских и фармацевтических ВУЗов.

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

Диссертационная работа Димитрова О.Г. изложена на 130 страницах компьютерного текста и иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 246 источников: 136 - отечественных и 110 - на иностранных языках.

Во введении автором аргументирована необходимость выполнения исследований, 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 сведения о развитии стрессорной реакции, стресс-индуцированной патологии. В разделе 1.2. приведены сведения об имеющихся на сегодняшний день лекарственных средствах растительного происхождения, обладающих адаптогенными свойствами. В разделе 1.3. соискателем представлены данные о компонентах комплексного средства - девясиле высоком, имбире

лекарственном, кардамоне настоящем и карагане иглистой; дана краткая характеристика и сведения о применении в народной и традиционной медицине. 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 используемых современных методов исследований (биохимические, фармакологические, иммунологические, морфометрические, статистические). Приводится характеристика испытуемого средства, сведения о его химическом составе, а также способах воспроизведения стресс-индуцированных состояний.

В третьей главе представлены результаты исследования фармакологических свойств «тетрафитона». Показано, что испытуемое средство в экспериментально-терапевтических дозах 50, 100 и 150 мг/кг активирует ориентированно-исследовательское поведение животных, проявляет анксиолитические и ноотропные свойства, с выраженным влиянием на процессы обучения и консолидации памяти у животных. Установлено, что «тетрафитон» оказывает актопротекторное действие - повышает общую физическую выносливость животных, что обусловлено оптимизацией энергетического обмена, уменьшением выраженности метаболического ацидоза на фоне повышения кислородной обеспеченности функционирующих клеток. Результаты исследования антигипоксической активности «тетрафитона» показали, что под его влиянием повышается устойчивость животных к гипоксической, гемической и тканевой гипоксии. Также установлено, что испытуемое средство оказывает анаболическое действие.

Четвертая глава посвящена результатам исследования фармакотерапевтической эффективности экстракта сухого «тетрафитона» в условиях острого иммобилизационного и хронического эмоционального стрессов. Показано, что курсовое введение животным испытуемого средства в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг способствует уменьшению выраженности «три-

ады Селье», а также стресс-индуцируемой депрессии, что выражается в предотвращении развития ангедонии, снижении степени гипокортицизма и лимфатико-гипопластического диатеза. Установлено, что «тетрафитон» оказывает цитопротекторное действие: защищает от окислительной деструкции мембранные гепатоцитов, повышает активность мембраносвязанных ферментов, предупреждает развитие атерогенной дислипидемии, повышает функциональную активность печени при стрессе. Показано, что под влиянием курсового введения «тетрафитона» животным повышается активность эндогенной антиоксидантной системы и снижается интенсивность процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул.

В пятой главе отражены результаты исследования иммуномодулирующей активности экстракта сухого «тетрафитон», свидетельствующие о способности данного средства повышать активность клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при иммуносупрессивном состоянии, вызванном азатиоприном. При этом, испытуемое фитосредство не оказывало влияния на иммунную систему интактных животных, что позволяет квалифицировать его в качестве истинного иммуномодулятора.

В шестой главе представлены результаты исследования молекулярно-клеточных механизмов адаптогенного действия экстракта сухого «тетрафитона» с использованием методов *in vitro*. Показано, что испытуемое средство повышает устойчивость мембран эритроцитов к перекисному и осмотическому гемолизу, обладает антирадикальной активностью по отношению к супероксидным, NO и DPPH-радикалам, проявляет железо-связывающую активность.

В главе «Обсуждение полученных результатов» диссертант, интегрируя сведения из литературных источников и полученные собственные результаты, обосновывает механизмы адаптогенного действия нового фитосредства «тетрафитон».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов. Сформулированные автором выводы обоснованы и от-

вечают цели и задачам исследований. Изложение материала в диссертации и автореферате отражает результаты, полученные автором.

Результаты исследований базируются на достаточном фактическом материале. Эксперименты выполнены с использованием комплекса современных фармакологических, биохимических, иммунологических и статистических методов исследований, что позволяет сделать заключение о достоверности полученных результатов. Заключение и выводы логично вытекают из полученных результатов работы и в достаточной степени аргументированы.

Апробация настоящей работы осуществлена в виде докладов на конференциях различных уровней, в которых отражены основные положения и результаты диссертации. Материалы исследований Димитрова О.Г. опубликованы в 10 научных работах, в том числе 4 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Вместе с этим, при общей положительной оценке диссертационной работы Димитрова О.Г., возникают следующие вопросы и пожелания:

1. Чем обоснован выбранный состав комплексного средства?
2. Чем обоснован выбор препарата сравнения и являются ли дозы «тетрафитона» и экстракта левзеи изоэффективными?
3. Какие биологически активные вещества, присутствующие в испытуемом фитоэкстракте, являются доминирующими и какие из них обусловливают основные механизмы действия?
4. При исследовании стресс-протективной активности при остром и хроническом стрессе целесообразно было определить содержание нейромедиаторов в гомогенате мозга и гормонов стресса в сыворотке крови.
5. В автореферате диссертационной работы не представлены данные по определению наиболее эффективной экспериментально-терапевтической дозы "тетрафитона".
6. В обсуждении не достаточно полно раскрыта связь механизмов действия испытуемого фитосредства с конкретными биологически активными веществами, входящими в его состав.

Указанные замечания и предложения не носят принципиального характера и не умаляют достоинств выполненной диссертационной работы.

Заключение. Диссертация Димитрова О.Г. «Фармакотерапевтическая эффективность «тетрафитона» при экспериментальных стресс-индуцированных состояниях» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области фармакологии адаптогенных средств.

В целом, диссертационная работа Димитрова О.Г. по актуальности, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости отвечает требованиям, предъявляемым ВАК Министерства науки и высшего образования РФ к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на расширенном заседании кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии (протокол № 11 от "6" мая 2019 г.).

Заведующий кафедрой фармакологии
с курсом клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава
России д.м.н., профессор



Валеева Лилия Анваровна

(шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
тел: 8 (347) 2721160
rectorat@bashgmu.ru
bashgmu.ru

