

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Тишковец Светланы Валерьевны «Влияние комплексного растительного средства «Тиреофит» на течение экспериментального гипотиреоза», представленную в диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность работы

Диссертационная работа Тишковец С.В. посвящена актуальной проблеме фармакологии, клинической фармакологии – разработке и внедрению новых лекарственных средств, способных нормализовать функциональную деятельность щитовидной железы. Гипофункция щитовидной железы, возникающая по разным причинам, ведет к торможению метаболизма с формированием гипоксии в клетках практически всех органов и тканей, что отрицательно влияет на развитие, рост и функционирование всего организма человека. Применяемая в настоящее время заместительная гормональная терапия не всегда в полном объеме способна обеспечить стойкую компенсацию заболевания, имеет ряд существенных недостатков, связанных с трудностью поддержания стойкого эутиреоза, а также развитием рефрактерности к экзогенным гормонам. В связи с этим, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы Тишковец С.В., посвященной исследованию фармакологических свойств и фармакотерапевтической эффективности комплексного растительного средства «Тиреофит» при экспериментальном гипотиреозе.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автором впервые определен основной спектр фармакологических свойств и оценена

фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого «Тиреофит» при гипофункции щитовидной железы. Указанное средство оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее, антигипоксическое, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие. Введение животным фитоэкстракта при мерказолиловом гипотиреозе ограничивает структурные изменения в щитовидной железе и восстанавливает уровни тиреотропного и тиреоидных гормонов. Исследуемое средство нивелирует анксиогенный эффект, развивающийся на фоне гипотиреоза, повышает ориентировочно-исследовательскую активность животных, проявляет антиамнестическое влияние, а также способствует нормализации сердечных сокращений. Автор выявил, что «Тиреофит» на фоне мерказолилового гипотиреоза и токсического гепатита проявляет выраженную активность в отношении восстановления периферической конверсии тироксина в трийодтиронин, существенно превышающую таковую препарата сравнения – таблеток ламинарии, а также ограничивает проявления синдрома цитолиза, способствует повышению энергетического и антиоксидантного потенциалов гепатоцитов. Автором показано, что основными механизмами, определяющими тиреопротективное влияние «Тиреофита», являются его способности усиливать периферическую конверсию Т4 в Т3, нормализовать энергетический метаболизм клеток на фоне ограничения свободнорадикального окисления биомакромолекул, а также оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и антигипоксическое действия.

Практическая значимость

Полученные результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии, а также терапии медицинского института Бурятского государственного университета им. Доржи Банзарова; аргументируют целесообразность внедрения комплексного растительного средства

«Тиреофит» в клиническую практику в качестве эффективного и безопасного лекарственного средства для лечения и профилактики гипофункции щитовидной железы. По данным исследований направлена заявка на предполагаемое изобретение (регистрационный номер 2018107502 от 28.02.2018 г.) «Способ получения средства, обладающего тиреотропной и антиоксидантной активностью».

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 133 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», 2 глав собственных исследований, главы «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, списка использованной литературы, содержащего 248 источников, из них 86 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 14 рисунками в виде диаграмм и микрофотографий.

Во введении диссидентом обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследований, а также представлены научная новизна полученных результатов исследований, основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы читается легко, написан хорошим литературным языком, в котором достаточно четко отражены современные представления о патогенезе, распространенности, клинической картине гипотиреоза; представлены действующие классификации, описаны современные подходы к лечению гипотиреоза, подробно изложены достоинства и недостатки заместительной гормональной терапии. Автором также представлен достаточный объем информации о ранее проведенных экспериментальных и клинических исследованиях лекарственных растительных средств, обладающих тиреотропными свойствами. В конце обзора соискатель обосновывает перспективность применения «Тиреофита» в лечении и профилактике гипотиреоза.

В главе «Материалы и методы исследований» диссертантом приведены характеристика объекта исследования, способ воспроизведения гипотиреоза, дано описание методов исследований (фармакологические, биохимические, физиологические, иммунологические, морфологические, морфометрические и статистические), которые позволили определить фармакологическую активность комплексного растительного средства «Тиреофит» и оценить его фармакотерапевтическую эффективность при экспериментальном гипотиреозе.

В третьей главе Тишковец С.В. установлено, что комплексное растительное средство «Тиреофит» является «практически нетоксичным веществом» и оказывает выраженное противовоспалительное, антигипоксическое, иммуномодулирующее, мембраностабилизирующее, антиоксидантное и антирадикальное действия, проявляет умеренный анксиолитический эффект, а также улучшает исследовательскую активность животных. Так, автор показал, что применение «Тиреофита» статистически значимо снижает выраженность формалинового и каррагенинового отека лапки белых крыс, уменьшает степень альтерации тканей и усиливает регенераторные процессы в очаге воспаления, индуцированного уксусной кислотой. Фитоэкстракт обладает антигипоксической активностью, увеличивая продолжительность жизни животных на фоне гипоксии различного генеза. Установлено, что «Тиреофит» в экспериментально-терапевтической дозе способен ослаблять супрессивное действие азатиоприна на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фагоцитоз макрофагов. В модельных системах *in vitro* фитоэкстракт способствует стабилизации и сохранению структурной целостности эритроцитов при перекисном и осмотическом гемолизе. Кроме того, проявляет выраженную антиоксидантную активность, предотвращая окисление биомакромолекул, и антирадикальную активность в отношении реакционно-активных частиц – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил, супероксидный анион-радикал, оксид азота и ионов железа (II).

В четвертой главе диссертант излагает данные, подтверждающие фармакотерапевтическую эффективность «Тиреофита» при экспериментальном гипотиреозе. Установлено, что введение животным фитоэкстракта при мерказолиловом гипотиреозе ограничивает развитие деструкций в щитовидной железе, способствует уменьшению ее массы и повышению интегрального тиреоидного индекса, характеризующего функциональное состояние железы. Выявлено, что фитоэкстракт на фоне нормализации морффункционального состояния щитовидной железы нормализует у животных частоту сердечных сокращений, оказывает противотревожное влияние, увеличивая количество заходов в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта и в центральные квадраты «открытого поля», уменьшая число актов груминга и дефекации; способствует более быстрому формированию условного рефлекса и сохранению его в отдаленные сроки. Введение животным «Тиреофита» снижает выраженность окислительного стресса, ингибируя интенсивность процессов перекисного окисления липидов и повышения активности эндогенной антиоксидантной системы.

С целью определения влияния «Тиреофита» на процессы периферического дейодирования тироксина у животных с уже сформированным гипотиреозом была воспроизведена модель CCL₄-гепатита. Соискателем продемонстрировано, что на фоне токсического гепатита развитие гипотиреоза сопровождается тенденцией к нарушению процессов превращения тироксина в более активный метаболит – трийодтиронин. На фоне введения животным «Тиреофита» наблюдалось повышение интегрального тиреоидного индекса, а также снижение индекса периферической конверсии, что свидетельствует о нормализации гормонального статуса.

В главе «Обсуждение результатов» автор, основываясь на данных литературы, убедительно обосновывает полученные результаты, которые обобщаются в итоговом заключении. Выводы диссертационной работы

являются логическим завершением экспериментальных исследований диссертанта и полностью отражают содержание работы.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Во всех работах отмечается определяющий вклад соискателя, являющегося основным автором. Опубликованные научные труды автора в полной мере отражают основные положения диссертации.

Степень обоснованности заключений и выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы достаточным количеством экспериментального материала, полученного с использованием современных фармакологических, физиологических, иммунологических, биохимических, морфологических и морфометрических методов исследований, а также адекватными приемами статистической обработки полученных данных, что позволяет сделать заключение о достоверности представленных результатов исследований. Заключение и выводы логично вытекают из результатов работы и в достаточной степени аргументированы.

Структура и последовательность изложения материала в диссертации и автореферате полностью совпадают и отражают данные, полученные автором. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, написана грамотным языком, в достаточной мере иллюстрирована.

Апробация настоящей работы осуществлена в виде докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях, в них отражены основные положения и выводы диссертации.

При общей положительной оценке работы к диссертанту имеется ряд вопросов и пожелания.

1. В работе нет четко обоснования по включению отдельных видов сырья, с чем это связано?
2. С чем связано, что в качестве референтного средства используется биологически активная добавка – таблетки ламинарии?
3. При оценке влияния «Тиреофита» на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы автор приводит только частоту сердечных сокращений, почему?
4. Принимая во внимание, что при гипотиреозе развивается анемия, целесообразным было бы исследование общего анализа крови.
5. В связи с вероятностью развития при гипотиреозе патологии липидного и белкового обменов, почему не были определены у животных данные, характеризующие их состояние?

Высказанные замечания и пожелания не снижают степень научной новизны, практическую значимость представленной работы, он могут быть учтены в дальнейшей работе.

Заключение

Диссертационная работа Тишковец Светланы Валерьевны «Влияние комплексного растительного средства «Тиреофит» на течение экспериментального гипотиреоза» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи в области фармакологии, клинической фармакологии по установлению тиреопротективного влияния нового растительного средства «Тиреофит».

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Тишковец С.В. «Влияние комплексного растительного средства «Тиреофит» на течение экспериментального гипотиреоза» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заместитель начальника отдела
организации медицинской помощи
и лекарственного обеспечения
Министерства здравоохранения
Республики Алтай,
кандидат медицинских наук

Page

Раднаева Дарима Золтоевна

Шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Россия, Республика Алтай,
г. Горно-Алтайск,
пр. Коммунистический, 54
e-mail: dtsyrenova@mail.ru
Тел.: +7 (388 22)2-26-13
Факс: +7 (388 22) 2-73-42
<https://minzdrav.med04.ru/>

Freguesia Paquaréhei A. J.
gabrieli.

ВЕРНО	
Главный специалист по кадрам	
« 15 »	должность
от 9.0. Бычкова	
20 19 г.	