

ОТЗЫВ

официального оппонента 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» СО РАН по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационной работы Тишковец С.В. определяется высокой частотой встречаемости гипотиреоза, развитием на фоне дефицита тиреоидных гормонов выраженных морфофункциональных изменений во всех органах и тканях организма, а также формированием нежелательных реакций при использовании заместительной гормонотерапии. Одним из подходов к профилактике и комплексному лечению гипофункции щитовидной железы является применение лекарственных средств растительного происхождения, способных на фоне низкой токсичности проявлять поливалентное действие, тем самым воздействовать на основные патогенетические механизмы развития заболевания. В этом плане использование нового комплексного растительного средства, с условным названием «Тиреофит», в фармакотерапии гипофункции щитовидной железы представляет большой теоретический и практический интерес.

Научная новизна. Диссидентом проведено комплексное исследование фармакологической активности нового растительного средства «Тиреофит» и его фармакотерапевтической эффективности при экспериментальном гипотиреозе. Впервые установлено, что испытуемый экстракт оказывает мембраностабилизирующее, антиоксидантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее и антигипоксическое действия. Выявлено, что «Тиреофит» проявляет фармакотерапевтическую эффективность при мерказолиловом гипотиреозе, ограничивая структурные изменения в щитовидной железе, нормализуя уровень тиреотропного и тиреоидных гормонов. Исследуемое средство положительно влияет на когнитивные функции подопытных животных, способствует нормализации сердечно-сосудистой системы. Автором показано, что при сочетании мерказолилового гипотиреоза и токсического гепатита «Тиреофит» обеспечивает высокую активность в отношении восстановления периферической конверсии тироксина в более активный метаболит - трийодтиронин, тем самым оказывая тиреопротективное влияние. Установлено, что фармакотерапевтический эффект «Тиреофита» при гипофункции щитовидной железы обусловлен его фармакологическими свойствами, способностью повышать энергетический метabolизм клеток, ингибировать реакции свободнорадикального окисления биомакромолекул,

стабилизировать биологические мембранны, а также усиливать процесс дейодирования тироксина в трийодтиронин.

Практическая значимость работы. Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедрах терапии и фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ. По результатам исследования 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. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов с использованием современных данных литературы, заключения, выводов, списка литературы (248 источников) и списка сокращений. Работа изложена на 133 страницах и иллюстрирована 25 таблицами и 14 рисунками.

В введении автором определена актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель, задачи исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность работы.

В первой главе достаточно четко отражены современные представления о патогенезе гипотиреоза, представлены современные классификации данного заболевания. Отдельный раздел главы посвящен фармакотерапии гипотиреоза, в котором соискатель большое внимание уделяет средствам из лекарственных растений, широко используемым при заболеваниях щитовидной железы как в народной и традиционной медицине, так и имеющим научную доказательную базу. В третьем разделе главы представлена информация о компонентах «Тиреофита»: химический состав, применение в народной и традиционной медицине, а также доказанные фармакологические свойства.

В второй главе приведены способ получения и методы стандартизации объекта исследования – экстракта сухого «Тиреофита»; описаны способ моделирования экспериментального гипотиреоза и токсического гепатита у белых крыс, а также современные фармакологические, биохимические, физиологические, иммунологические, морфологические и морфометрические методы исследований. Полученные данные обработаны с применением адекватных методов математической статистики, что позволяет сделать заключение о достоверности результатов, полученных автором.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований по определению основных фармакологических свойств «Тиреофита». Выявлено, что фитоэкстракт оказывает антиэксудативное действие на моделях формалинового и каррагенинового отеков, а также проявляет антиаллергическую активность, ограничивая степень альтерации тканей уксусной кислотой. Доказана антигипоксическая активность «Тиреофита»

при гемической, нормобарической и гистотоксической гипоксиях у белых крыс. Соискателем была установлена эффективность «Тиреофита» по отношению к реакциям клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при экспериментальном азатиоприновом иммунодефиците. Исследуемое комплексное средство проявляет выраженную антиоксидантную активность, предотвращая окисление биомакромолекул в модельных системах, а также антирадикальную активность в отношении таких реакционно-активных частиц как 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил, супероксидный анион-радикал, оксид азота и двухвалентное железо. На моделях осмотического и перекисного гемолиза показано мембраностабилизирующее действие «Тиреофита».

Четвертая глава диссертационной работы посвящена оценке фармакотерапевтической эффективности «Тиреофита» при экспериментальном гипотиреозе. Соискатель установил, что введение животным исследуемого средства при мерказолиловом гипотиреозе оказывает выраженное тиреопротективное влияние, выражающееся в увеличении содержания гормонов щитовидной железы – свободного тироксина и свободного трийодтиронина на фоне снижения концентрации тиреотропного гормона в сыворотке крови. О нормализации функциональной деятельности щитовидной железы свидетельствовало повышение интегрального тиреоидного индекса. Результаты морфометрических исследований щитовидной железы показали, что «Тиреофит» ограничивает развитие структурных изменений в эпителиоцитах, в результате чего отмечается повышение индекса Брауна, а также уменьшение фолликулярно-коллоидного индекса относительно показателей в контрольной группе животных. Автор показал, что на фоне нормализации морфофункционального состояния щитовидной железы исследуемое растительное средство проявляет более выраженную эффективность по восстановлению биоэлектрической активности сердца, а также нормализации поведенческих показателей животных по сравнению с таковой препарата сравнения – таблетками ламинарии.

С целью исследования влияния «Тиреофита» на процессы периферического дейодирования тироксина у белых крыс с уже сформированным гипотиреозом диссертантом была воспроизведена модель токсического гепатита. Установлено, что на фоне повреждения печени формирование манифестного гипотиреоза сопровождается явной тенденцией к нарушению процессов превращения тироксина в более активный метаболит – трийодтиронин. Введение животным «Тиреофита» способствовало снижению тиреотропного гормона, повышению уровня свободного Т4 и свободного Т3. Диссертант выявил, что на фоне использования «Тиреофита» наблюдается менее выраженный, чем у животных, получавших таблетки ламинарии, синтез Т4 в тиреоцитах, но более интенсивная его конверсия в Т3, регулируемая дейодиназами печени. Использование «Тиреофита» снижает проявление цитолитического синдрома, восстанавливая показатели активности АЛТ, АСТ и содержания общего билирубина практически до

уровня значений в группе интактных животных. Введение животным «Тиреофита» при тиреоидной недостаточности, осложненной токсическим гепатитом, оказывало энергопротективное влияние, увеличивая содержание АТФ, снижая концентрацию лактата и соотношение лактат/пируват в гепатоцитах. Выявленное корригирующее действие «Тиреофита» на процессы окислительного фосфорилирования обусловлено его выраженной антиоксидантной активностью.

В главе «Обсуждение результатов» диссертант, интегрируя сведения из литературных источников и анализ собственных результатов, обосновывает механизмы тиреопротективного влияния комплексного растительного средства «Тиреофит». Соискатель убедительно продемонстрировал, что установленный фармакотерапевтический эффект «Тиреофита» обусловлен его фармакологическими свойствами, способностью повышать энергетический метаболизм клеток, ограничивать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул, стабилизировать биологические мембранны, а также усиливать периферическую конверсию тироксина в более активный метаболит – трийодтиронин.

В итоговом заключении обобщены результаты исследований, на основании которых автор формулирует 4 вывода, отвечающих цели работы и задачам, а также согласующихся с положениями, выносимыми на защиту.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.

Изложение материала в диссертации и автореферате совпадает и отражает результаты исследований, полученные автором. Результаты исследований базируются на достаточном фактическом материале. Эксперименты выполнены с использованием комплекса современных фармакологических, биохимических, физиологических, иммунологических, морфологических и статистических методов исследований, что позволяет сделать заключение о достоверности полученных автором результатов. Заключение и выводы логично вытекают из результатов работы и в достаточной степени аргументированы.

Апробация настоящей работы осуществлена в виде докладов на научных конференциях различного уровня, в которых отражены основные положения диссертационной работы, по материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

При общей положительной оценке диссертационной работы Тишковец С.В. имеются следующие замечания и пожелания:

1. Диссидентом в качестве модели экспериментального гипотиреоза выбрана мерказолиловая модель первичного гипотиреоза; учитывая сложность диагностики развития медикаментозного гипотиреоза в контрольные сроки исследования, по моему мнению, более удачной была бы модель хирургического гипотиреоза (тиреоидэктомия).

2. В работе отсутствует обоснование выбора препаратов сравнения – таблеток ламинарии, калефлона и танакана.

3. В главе «Материалы и методы исследования» нет объяснения, почему при моделировании гипотиреоза в эксперименте были использованы только крысы-самки?

4. Желательно было проведение морфологических исследований печени животных при сочетании токсического гепатита и гипотиреоза, а также на фоне «Тиреофита».

Указанные замечания и пожелания не умаляют теоретической и практической значимости данной диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Тишковец С.В. «Влияние комплексного растительного средства «Тиреофит» на течение экспериментального гипотиреоза» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой и содержит решение важной задачи в области фармакологии, клинической фармакологии по установлению фармакотерапевтической эффективности растительного средства «Тиреофит» при экспериментальном гипотиреозе.

Считаю, что по актуальности темы, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертация Тишковец Светланы Валерьевны «Влияние комплексного растительного средства «Тиреофит» на течение экспериментального гипотиреоза» соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (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.

Доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ
доктор медицинских наук, доцент

Саганов Владислав Павлович

Шифр специальности: 14.00.27

670002, Республика Бурятия,
г. Улан-Удэ, Октябрьская, 36 а
тел.: 8 (3012) 448255
e-mail: vlad-saganov@yandex.ru
http://www. bsu.ru



Общий отдел	
Правильность подписи	Саганов ВЛ
заверяю	
20 г.	

Подпись:

Подпись: