

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Хамаевой Надежды Антоновны «Влияние "Тиреотона" на энергетические процессы в головном мозге белых крыс при экспериментальном гипотиреозе», 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. По данным многочисленных крупных популяционных исследований, гипотиреоз входит в число самых распространенных заболеваний эндокринной системы, в разных выборках его распространенность достигает 4-21%. Гипотиреоз - клинический синдром, обусловленный дефицитом тиреоидных гормонов или эффектов тиреоидных гормонов на клеточном и субклеточном уровне практически всех органов и тканей со снижением скорости обменных и окислительных процессов. Нервная ткань наиболее чувствительна к дефициту тиреоидных гормонов, особенно на этапе внутриутробного развития плода, а также в раннем постнатальном периоде, что приводит к задержке умственного развития, вплоть до кретинизма, различным нарушениям психоэмоциональной сферы. В связи с чем, гипотиреоз является не только медицинской, но и социальной проблемой. Заместительная терапия синтетическими препаратами, используемая для лечения гипотиреоза, обладая эффективным тиреотропным действием, в то же время имеет целый ряд нежелательных побочных реакций, что ограничивает их применение, особенно если речь идет о субклиническом гипотиреозе. Учитывая вышеизложенное, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы Хамаевой Н.А., посвященной определению нейропротекторного действия комплексного растительного средства «Тиреотон» при экспериментальном гипотиреозе.

Научная новизна. Установлено, что комплексное растительное средство «Тиреотон» обладает выраженным нейропротекторным действием при экспериментальном гипотиреозе. В частности, показано, что указанное средство в экспериментально-терапевтических дозах ограничивает дистрофические процессы в клетках головного мозга, препятствует

образованию регрессивных форм нейронов. Впервые показано, что введение «Тиреотон» нормализует энергетический обмен в нейронах головного мозга на модели экспериментального гипотиреоза: повышает активность пируваткиназы, H^+ -АТФазы, увеличивает сопряженность процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, увеличивая концентрацию цитозольного АТФ. Установлены выраженные антиоксидантные свойства комплексного растительного средства «Тиреотон» и отдельных его компонентов. Показано, что экстракт *P. alba* преимущественно активирует процессы окислительного фосфорилирования, а экстракт *S. baicalensis* повышает активность эндогенной антиоксидантной системы организма.

Практическая значимость работы. Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет».

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

Работа изложена на 144 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, главы с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы, включающего 316 источников: 228 отечественных и 88 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 19 рисунками, включая микрофотографии.

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

В первой главе представлены современные представления о гипотиреозе и его лечении, анализ литературных источников об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях гипотиреоза, приведены сведения об основных

принципах фармакотерапии гипотиреозах, дана характеристика компонентов, входящих в состав растительного средства «Тиреотон».

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследований. Соискателем использованы современные фармакологические, биохимические, морфологические методы исследований, позволяющие объективно оценить фармакологические свойства и фармакотерапевтическую эффективность исследуемого средства, а также дана подробная характеристика объектов исследований и описан способ моделирования экспериментального гипотиреоза. 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 оценке влияния «Тиреотона» на активность эндогенной антиоксидантной системы на модели экспериментального гипотиреоза: показано, что исследуемое средство в экспериментально - терапевтической дозе повышает активность каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и концентрацию восстановленного глутатиона в гомогенате головного мозга крыс. Соискателем продемонстрировано, что указанное средство нормализует жировой обмен, снижает содержание холестерина, повышает содержание антиатерогенных ЛПВП в сыворотке крови. Одновременно обнаружено, что курсовое введение «Тиреотона» крысам с гипотиреозом улучшает показатели энергетического метаболизма клеток головного мозга, стимулирует активность ключевых ферментов гликолиза, обладает энергопротективным действием на фоне экспериментального гипотиреоза, не уступая препаратуре сравнения и заместительной гормональной терапии. Исследовано влияние «Тиреотона» на содержание катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина) в сыворотке крови при экспериментальном гипотиреозе. Выявлено, что на фоне введения «Тиреотона» достоверно повышается на 13 % соотношение НА/А, снижение соотношения НА/ДА на 56%, по сравнению с показателем в контрольной группе животных. Выявлено, что исследуемое средство и его

компоненты обладают энергопротективным действием, стимулируют процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга крыс на модели экспериментального гипотиреоза за счет нормализации окислительно-восстановительного гомеостаза, обусловленного выраженными антиоксидантными свойствами исследуемых растительных средств, причем обнаружено, что экстракт *P. Alba*, преимущественно, активирует процессы окислительного фосфорилирования, а экстракт *S. baicalensis* повышает активность эндогенной антиоксидантной системы организма. Кроме того, у животных, получавших «Тиреотон» в экспериментально-терапевтической дозе, уменьшались дистрофические процессы в головном мозге, возрастало количество функционально активных и снижалось регressiveные формы нейронов.

Установлено, что по ряду показателей эффективность «Тиреотона» превосходит таковую у препаратов сравнения. Соискатель убедительно продемонстрировала, что в основе фармакотерапевтического действия *S. baicalensis* лежит ингибирование процессов свободнорадикального окисления, что обусловлено присутствием в его составе флавоноидов - вогонозида, байкалеина и байкалина, которые обладают антирадикальными и антиоксидантными свойствами. Экстракт *P. alba* проявляет большую активность в стимуляции процессов окислительного фосфорилирования, автор объясняет наличие данного вида активности присутствием в его составе веществ фенольной природы: эпикатехина, процианидинов.

В главе «Обсуждение» диссертант, интегрируя сведения из литературных источников и анализ собственных результатов, обосновывает механизмы нейропротекторного действия комплексного растительного средства «Тиреотон».

Диссертационная работа завершается результирующим заключением, выводами и практическими рекомендациями.

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

отвечают 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, морфологических и статистических методов исследований, что позволяет сделать заключение о достоверности 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 5 - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

При общей положительной оценке диссертационной работы Хамаевой Н.А. имеются следующие замечания и вопросы:

1. Диссидентом в качестве модели экспериментального гипотиреоза выбрана мерказолиловая модель - модель первичного гипотиреоза. На основании каких диагностических критериев можно достоверно установить факт развития экспериментального гипотиреоза у животных в контрольные сроки исследования?
2. Учитывая сложность диагностики развития медикаментозного гипотиреоза, по моему мнению, более удачной была бы модель хирургического гипотиреоза (тиреоидэктомия) с обязательным контролем содержания тиреоидных гормонов или ТТГ в сыворотке крови.
3. При оценке нейропротекторного действия обоснованным является определение содержания нейромедиаторов в гомогенате мозга: серотонина, норадреналина, дофамина, глутамата, ГАМК, а не в сыворотке крови.
4. В качестве референтного препарата рекомендуется использовать препараты с доказанной эффективностью. Эндокринол, по моему мнению, не имеет достаточной доказательной базы.

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

Заключение. Диссертационная работа «Влияние «Тиреотона» на энергетические процессы в головном мозге белых крыс при экспериментальном гипотиреозе» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой и соответствует специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты обоснованы, имеют научную новизну и практическую ценность и не вызывают сомнений.

В целом, диссертационная работа Хамаевой Н.А. 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.

Заведующий кафедрой анатомии и физиологии
Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский
государственный университет» Министерства науки и
высшего образования РФ

к.м.н., доцент

Алексеева Эльвира Алексеевна

(специальность: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 30а

тел.: 8 (3012) 44-82-55

e-mail: alecseeva.elvira@mail.ru

<http://www.bsu.ru>

21.11.2018.



Общий отдел	
Правильность подписи <u>Алексеева Е.А.</u>	
заверяю	
"21"	11.11.2018 г.