

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на докторскую диссертацию 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 Докторский 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.**

В настоящее время гипотиреоз является широко распространенным эндокринным заболеванием. Впервые гипотиреоз был описан еще в 1873 году и до настоящего времени остается глобальной проблемой в мире в связи с широкой распространенностью( по данным ВОЗ, более 2 млрд людей в мире проживают в условиях йодного дефицита) и большим спектром клинических проявлений во все возрастные периоды: от легкой когнитивной недостаточности, формирования зоба, репродуктивных нарушений при легкой степени йодного дефицита в регионе, до кретинизма с крайней степенью умственной отсталости и нарушением роста и развития детей при его тяжелой степени. ВОЗ определила йоддефицитные заболевания как « спектр патологических состояний, которые развиваются в популяции вследствие йодного дефицита и возникновение которых можно предотвратить при условии адекватного потребления йода ». Таким образом, основное направление решения проблемы - устранение недостаточности йода, который является , в основном, пищевым дефицитом.

Однако, учитывая широкий спектр клинических проявлений гипотиреоза, стандартом предусмотрена заместительная терапия синтетическими препаратами. Синтетические препараты, обладая эффективным тиреотропным действием, в то же время имеют целый ряд побочных эффектов в виде сопутствующих гипотиреозу осложнений. В клинической картине гипотиреоза доминирует симптоматика поражения центральной нервной системы из-за

высокой чувствительности головного мозга к дефициту тиреоидных гормонов. Именно энергетический дисбаланс, нарастающий по мере развития гипотиреоза, служит одной из основных причин развития сопутствующих нарушений в различных органах и тканях организма. В связи с этим перспективным направлением в современной фармакологии является поиск лекарственных средств на основе растительного сырья, обладающих тиреотропными свойствами, и действующих на основные звенья патогенеза, в том числе и на энергетический метаболизм клеток центральной нервной системы. Диссертационная работа Хамаевой Н.А., посвященная определению влияния растительного сбора «Тиреотон» на энергетические процессы в клетках головного мозга белых крыс при экспериментальном гипотиреозе, является актуальной.

### **Научная новизна.**

Диссидентом впервые установлено, что «Тиреотон» в экспериментально-терапевтической дозе обладает выраженным нейропротективным действием при экспериментальном гипотиреозе. На фоне его курсового введения восстанавливается концентрация глутатиона, повышается активность ферментов антиоксидантной защиты организма, восстанавливается баланс в системе биогенных моноаминов, снижается количество регressiveных форм нейронов и замедляются дистрофические процессы в клетках головного мозга крыс. Впервые автором показано, что «Тиреотон» нормализует показатели энергетического метаболизма: повышает активность пируваткиназы и  $H^+$ -АТФазы в митохондриях головного мозга, восстанавливает процессы окислительного фосфорилирования, что отражается на повышении концентрации внутриклеточного АТФ и нормализации отношения лактата к пирувату. Автор связывает активацию эндогенной антиоксидантной системы и энергетического баланса при экспериментальном гипотиреозе с наличием в «Тиреотоне» биологически активных веществ, особенно, полифенольной

природы. При этом установлено, что повышение активности антиоксидантной системы защиты организма в большей степени обусловлено содержанием экстракта *S. baicalensis* (шлемник байкальский), а активация процессов окислительного фосфорилирования – экстрактом *P. alba* (лапчатка белая).

### **Практическая значимость.**

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института Бурятского государственного университета.

### **Структура и оформление диссертации.**

Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы и список литературы. Работа изложена на 144 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 15 таблицами, 19 рисунками, включая микрофотографии. Список литературы включает 316 источников, из них 88 – на иностранных языках.

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

Первая глава, именуемая « Современные представления о гипотиреозе и его лечении », включает 3 раздела. Соискатель описывает современные представления об этиологии, патогенезе и клинической картине гипотиреоза. Большое внимание уделено механизмам окислительного стресса и нарушениям энергетического метаболизма при данном заболевании. Отдельный раздел посвящен способам лечения гипотиреоза, в том числе и средствами растительного происхождения. Приводятся литературные данные по характеристике компонентов, входящих в состав «Тиреотона». Диссидентом

использованы основные материалы из доступных литературных источников и публикаций отечественных и зарубежных авторов, в том числе за последние 10 лет по указанной теме.

Во второй главе Хамаевой Н.А. дано описание методов исследований (фармакологические, биохимические, морфологические, статистические), приведена характеристика объектов исследований, изложен способ воспроизведения экспериментального гипотиреоза.

В третьей главе автором представлены результаты собственных исследований по влиянию «Тиреотона» на состояние антиоксидантной системы защиты организма и энергетического метаболизма в клетках головного мозга. Показано, что испытуемое средство в экспериментально - терапевтической дозе 50 мг/кг улучшает показатели системы глутатиона, повышает активность каталазы, а также эффективность окислительного фосфорилирования, что проявляется в увеличении коэффициента дыхания в митохондриях головного мозга крыс при гипотиреозе. Кроме того, в ходе исследований соискателем установлено, что «Тиреотон» восстанавливает баланс в системе биогенныхmonoаминов, нормализует показатели липидного профиля при экспериментальном гипотиреозе. Показано ограничение дистрофических процессов в головном мозге, увеличение количества функционально активных и снижение регressiveных формы нейронов у животных, получавших «Тиреотон». Также в этой главе представлены результаты влияния отдельных экстрактов, входящих в состав «Тиреотона», на антиоксидантный и энергетический статус головного мозга при экспериментальном гипотиреозе. Диссертантом установлено, что активация процессов окислительного фосфорилирования преимущественно обусловлена влиянием экстракта лапчатки белой, а влияние на антиоксидантный статус связано с действием экстракта шлемника байкальского.

В четвертой главе «Обсуждение полученных результатов» соискатель анализирует результаты экспериментальных исследований и обсуждает механизмы нейропротективного действия испытуемого средства «Тиреотон» .

## **Степень обоснованности научных положений, рекомендаций и выводов, полученных соискателем.**

Представленные диссидентом по результатам работы заключение и выводы соответствуют цели и задачам исследования. В диссертационной работе приведен большой объем экспериментальных данных, полученных с помощью современных фармакологических, биохимических, морфологических методов исследования, результаты статистически грамотно обработаны, что позволяет сделать вывод о достоверности полученных результатов.

Разделы в диссертационной работе и автореферате представлены последовательно. Апробация работы выполнена в виде докладов на региональных и всероссийской конференциях. По материалам диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, из них 5 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Вопросы и замечания:**

Оценивая положительно рецензируемую работу, хотелось бы сделать ряд замечаний и предложений:

1 Глава 1.2 « Основные принципы фармакотерапии гипотиреоза », на мой взгляд, нуждается в большей структуризации, приведении конкретных примеров растений, содержащих и не содержащих йод, в расширении информации о средствах растительного происхождения, используемых при гипотиреозе, для создания более полной « картины » ситуации и актуализации выбранной темы.

2. Одним из объективных показателей эффективности исследуемого средства явились бы измерения гормонального фона во всех группах

экспериментальных животных, тем более , что в « Тиреотон » и « Эндокринол» входят компоненты, содержащие йод.

3. И в связи с предыдущим пожеланием возникает вопрос: каковы аргументы в пользу выбора одного из препаратов сравнения гормона Т4?

4. Прослеживается более высокая эффективность испытуемого средства на 21 день эксперимента, ваши предположения об эффективности « Тиреотона » в более ранние сроки и как это связано с механизмом его действия?

5. В работе не обсуждается роль и необходимость присутствия в составе сбора третьего компонента - Rhodiola rosea L.

Высказанные замечания и предложения не носят принципиального характера и не снижают научно-практической ценности диссертационной работы Хамаевой Н.А.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Хамаевой Н.А. соответствует специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты обоснованы, имеют научную новизну, практическую ценность и не вызывают сомнений. Работа Хамаевой Надежды Антоновны «Влияние «Тиреотона» на энергетические процессы в головном мозге белых крыс при экспериментальном гипотиреозе» представляет собой законченное, самостоятельно выполненное научное исследование, направленное на решение важной задачи в области фармакологии, клинической фармакологии по поиску растительных средств для коррекции неврологических нарушений при экспериментальном гипотиреозе.

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.

Профессор кафедры « Биотехнология »  
ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский  
государственный университет  
технологий и управления»  
Министерства науки и  
высшего образования РФ  
д.б.н., профессор

*Жамсаран*

Жамсаранова Сэсэгма Дашиевна

(специальность 14.03.09 –  
клиническая иммунология,  
аллергология)

670013, г. Улан-Удэ,  
ул. Ключевская, 40в  
тел.: 8 (3012) 43-14-15  
e-mail: zhamsarans@mail.ru  
<http://www.esstu.ru>

