

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Харжеева Дмитрия Викторовича «Нейропротективное действие экстракта сухого *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. при тревожно-депрессивных расстройствах», представленную в диссертационный совет Д 990.140.03 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

Актуальность диссертационной работы определяется увеличением числа тревожно-депрессивных расстройств. Данные патологические состояния и связанные с ними соматизированные проявления становятся в настоящее время одной из ведущих причин утраты временной нетрудоспособности в развитых странах мира, а также отрицательно влияют на качество жизни пациентов. При фармакотерапии тревожных расстройств и депрессии используется широкий спектр фармакологических средств, назначение которых нередко сопровождается развитием нежелательных побочных реакций. Одним из подходов в лечении и профилактике тревожно-депрессивных расстройств является применение средств растительного происхождения, способных оказывать комплексное влияние на эмоциональное поведение и биохимические процессы в головном мозге.

В связи с этим, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы Харжеева Д.В., посвященной исследованию фармакологических свойств экстракта сухого схизонепеты многонадрезной (*Schizonepeta multifida* (L.) Briq.) и оценке его нейропротективного действия при состояниях, сопряженных с явлениями тревоги и депрессии.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автором впервые определен спектр психотропной активности экстракта сухого, полученного из травы схизонепеты многонадрезной, включающий анксиолитический, антидепрессивный, ноотропный, противосудорожный и умеренный седативный эффекты. Сискателем показано, что выраженное анксиолитическое действие указанного экстракта обусловлено входящими в его состав биологически активных соединений: эфирное масло, лютеолин-7-О-глюкозид и урсоловая кислота. Диссертант установил, что экстракт сухой схизонепеты многонадрезной проявляет фармакотерапевтическую эффективность при длительных стрессовых ситуациях, сопровождающихся развитием тревожно-депрессивных расстройств. Введение животным экстракта схизонепеты многонадрезной способствует нормализации поведенческих реакций, снижению уровня эмоциональности и тревожности, повышению ориентированно-исследовательской активности и сохранности условных рефлексов в отдаленные сроки на фоне хронических стрессовых ситуаций. Автором доказано, что нейропротективное действие экстракта схизонепеты многонадрезной обусловлено его способностью ограничивать гиперактивацию симпато-адреналовой и гипotalамо-гипофизарно-адреналовой систем, стимулировать ГАМК-ergicическую нейропередачу, нормализовать энергетические обмены в клетках головного мозга, на фоне антиоксидантного, мемраностабилизирующего, стресс-протективного и антигипоксического действия.

Практическая значимость

Полученные результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института Бурятского государственного

университета и аргументируют целесообразность внедрения экстракта сухого схизонепеты многонадрезной в клиническую практику в качестве эффективного и безопасного лекарственного средства для лечения и профилактики тревожно-депрессивных расстройств. По данным исследований подана заявка на предполагаемое изобретение (регистрационный номер 2018126258 от 16.07.2018 г.) «Способ получения средства, обладающего анксиолитической и антидепрессивной активностью».

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 133 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», 3 глав собственных исследований, главы «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, списка использованной литературы, содержащего 224 источника, из них 93 – отечественных и 131 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 16 рисунками в виде диаграмм.

Во введении диссидентом обоснована актуальность темы; цель и задачи исследований сформулированы корректно.

Обзор литературы читается легко, написан хорошим литературным языком, в котором достаточно четко отражены современные представления об анксиолитиках и антидепрессантах, представлены действующие классификации, подробно изложены побочные эффекты, возникающие при их применении. Автором также представлен достаточный объем информации о ранее проведенных экспериментальных и клинических исследованиях лекарственных растений, обладающих анксиолитическими и антидепрессивными свойствами. Изложен подробный химический состав надземной части схизонепеты многонадрезной. В конце обзора автор обосновывает перспективность применения схизонепеты многонадрезной в

лечении и профилактике тревожно-депрессивных расстройств.

В главе «Материалы и методы исследований» диссертантом указаны характеристики объектов исследования (экстракта сухого схизонепеты многонадрезной; эфирного масла, лютеолин-7-О-глюкозида и урсоловой кислоты, выделенных из травы) и использованные методы: фармакологические, физиологические, биохимические, морфологические и статистические, которые позволяют определить спектр психотропной активности экстракта сухого схизонепеты многонадрезной и оценить его фармакотерапевтическую эффективность на фоне тревожно-депрессивных расстройств.

В третьей главе Харжеевым Д.В. установлено, что экстракт сухой схизонепеты многонадрезной оказывает выраженное анксиолитическое, антидепрессивное, противосудорожное действия, проявляет умеренный седативный эффект, а также улучшает выработку и сохранность условных рефлексов. Так, автор показал, что экстракт сухой схизонепеты многонадрезной в условиях ненаказуемого поведения увеличивает количество заходов и время пребывания животных в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, время переходов и время нахождения в светлом отсеке «светлой/темной камеры», объем съеденного корма в незнакомых условиях, а также вертикальную, горизонтальную активности и норковый рефлекс в teste «открытое поле»; в условиях наказуемого поведения – количество взятий воды в методике «конфликтная ситуация по Vogel». На фоне применения исследуемого экстракта снижаются вегетативные проявления тревожности – количество актов abortивного груминга и дефекаций. Соискатель выявил, что анксиолитический эффект экстракта схизонепеты многонадрезной реализуется за счет содержащихся в нем индивидуальных компонентов: эфирного масла, лютеолин-7-О-глюкозида и урсоловой кислоты. По данным автора, экстракт схизонепеты многонадрезной в дозе 300 мг/кг проявляет умеренный седативный эффект,

пролонгируя гексеналовый и барбиталовый сон, а также снижая двигательную и исследовательскую активность животных в teste «открытое поле». На классических моделях депрессии соискателем установлено антидепрессивное действие экстракта схизонепеты многонадрезной, характеризующееся снижением времени иммобильности животных в тестах «вынужденное плавание по Porsolt» и «подвешивание за хвост». На модели тиосемикарбазидовых судорог выявлена противосудорожная активность испытуемого экстракта.

В четвертой главе диссертант излагает данные по эффективности применения экстракта сухого схизонепеты многонадрезной в фармакотерапии тревожно-депрессивных расстройств. Установлено, что введение животным фитоэкстракта ограничивает стрессорные изменения во внутренних органах животных, оказывает выраженное противотревожное влияние, увеличивая количество заходов в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта, центральные квадраты «открытого поля», активируя норковый рефлекс, уменьшая число актов abortивного груминга и актов дефекации; антидепрессивное действие, укорачивая длительность поведения «отчаяния», а также способствует более быстрому формированию условного рефлекса и сохранению его в отдаленные сроки. Соискатель показал, что нейропротективное действие экстракта схизонепеты многонадрезной на фоне хронических стрессовых ситуаций обусловлено его способностью ограничивать гиперактивацию центральных и периферических стресс-реализующих систем на фоне мобилизации антиоксидантных реакций и энергетических процессов в нейронах головного мозга.

Пятая глава диссертационного исследования посвящена изучению фармакологических механизмов нейропротективного действия экстракта сухого схизонепеты многонадрезной. В данном разделе представлены данные, свидетельствующие о наличии у исследуемого экстракта мемраностабилизирующего, антигипоксического и стресс-протективного

эффектов, а также способности оказывать стимулирующее влияние на центральные стресс-лимитирующие системы.

В главе «Обсуждение результатов» автор, основываясь на данных литературы и собственных исследованиях, убедительно обосновывает полученные результаты, которые обобщаются в итоговом заключении. Выводы диссертационной работы являются логическим завершением экспериментальных исследований докторанта и полностью отражают содержание работы.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки 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, биохимических, морфологических, морфометрических и физиологических методов, 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 и всероссийских конференциях, в них отражены основные положения и выводы диссертации.

Однако при общей положительной оценке работы к диссертанту имеются следующие замечания и пожелания. Во-первых, учитывая, что в патогенезе депрессии ключевую роль играют иммунные процессы, целесообразным было бы оценить уровень провоспалительных цитокинов в гомогенате головного мозга лабораторных животных; во-вторых, при оценке нейропротективного действия испытуемого средства интересным было бы определить содержание нейрон-специфической енолазы, в-третьих, следовало бы при патоморфологических исследованиях оценить плотность нейронов и глии, а также их количественное соотношение в гиппокампе и, в-четвертых, в диссертации и автореферате нет обоснования выбора объектов исследования – биологически активных соединений схизонепеты многонадрезной (эфирное масло, лютеолин-7-О-глюкозид и урсоловая кислота).

Высказанные замечания и пожелания не носят принципиального характера, не снижают степени научной новизны, практической значимости представленной работы.

Заключение

В целом, исследование Харжеева Дмитрия Викторовича является самостоятельно выполненным, законченным научным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи в области фармакологии по определению нейропротективного действия экстракта сухого схизонепеты многонадрезной при тревожно-депрессивных расстройствах.

Считаю, что по своей актуальности, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация Харжеева Дмитрия Викторовича «Нейропротективное действие экстракта сухого *Schizonepeta multifida* (L.) Briq. при тревожно-депрессивных расстройствах» соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденный 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.

Старший преподаватель кафедры терапии
медицинского института
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Бурятский государственный
университет» Министерства науки и
высшего образования Российской Федерации

кандидат медицинских наук

Эржена Владимировна Архипова

Шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Адрес: 670000, Республика Бурятия,
г. Улан-Удэ, Октябрьская, 36 а
тел.: 8 (3012) 297-170
e-mail: arkhipova15@mail.ru
<http://www.bsu.ru>

20.11.2018 г.



Общий отдел
Правильность подписи Архиповой Э.В. заверяю
А.И. Пономарев
“ 20 “ 11 2018 г.