

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Тугариной Юлии Алексеевны «Иммуномодулирующее действие экстракта сухого из надземной части левзеи одноцветковой при экспериментальном иммунодефиците», представленную в диссертационный совет 99.0.045.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность работы

Актуальность диссертационной работы Тугариной Ю.А. определяется увеличением числа иммунодефицитных состояний и возросшей потребностью в средствах и методах эффективной и безопасной иммунокорректирующей фармакотерапии. На фармацевтическом рынке представлен небольшой перечень иммуномодулирующих препаратов; наряду с синтетическими лекарственными препаратами, в качестве современных иммуномодуляторов значительное место занимают средства природного (растительного) происхождения, обладающие низкой токсичностью и минимумом побочных эффектов. Эффективность фитосредств обусловлена содержанием в них комплекса биологически активных веществ, обеспечивающих широкий спектр фармакологической активности. В связи с этим, работа Тугариной Ю.А. по поиску растительных лекарственных средств, обладающих иммуномодулирующим действием, является актуальной и представляет научный и практический интерес.

Научная новизна

Впервые проведены исследования по оценке влияния экстракта сухого из надземной части *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. на состояние иммунной системы при экспериментальном иммунодефиците, вызванном цитостатиком циклофосфаном. Соискателем установлено, что при пероральном введении животным, подвергнутым иммунодепрессии, испытуемого экстракта в экспериментально-терапевтических дозах происходит восстановление

показателей гуморального, клеточного и макрофагального звеньев иммунитета, а также структуры и функции иммунных органов – тимуса и селезенки. Иммуномодулирующее действие указанного средства, по мнению автора, обусловлено его выраженными антиоксидантными свойствами (снижение содержания МДА, повышение активности каталазы, СОД и содержания восстановленного глутатиона), а также способностью его стабилизировать мембраны иммунокомпетентных клеток. Соискателем показано, что экстракт значительно не влияет на показатели иммунной системы интактных животных. Автором установлено, что за иммуномодулирующий эффект исследуемого средства ответственны биологически активные вещества: фенилпропаноид (5-О-кофеилхинная кислота), полисахарид (арабино-3,6-галактан) и экидистероид (20-гидроксиэкидизон), содержащиеся в экстракте.

Практическая значимость

Представленные соискателем результаты по иммуномодулирующей активности экстракта сухого *R. uniflorum* при экспериментальном иммунодефиците могут служить основой для разработки иммуномодулирующих средств растительного происхождения.

Полученные Тугариной Ю.А. данные используются в учебном процессе на кафедрах общей патологии человека, фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура диссертации

Работа написана по общепринятому плану и содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, главы собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, список литературы. Работа состоит из 148 страниц компьютерного текста, представлена 26 таблицами и 22 рисунками, включая микрофотографии.

Список литературы включает 383 источника, из которых 229 – на иностранных языках.

Во введении автором аргументирована необходимость выполнения исследования, его цель и задачи. Четко сформулированы научная новизна, практическая ценность работы и основные положения, выносимые на защиту. Судя по представленным данным, работа прошла апробацию на научных конференциях и симпозиумах Международного и Всероссийского уровней.

Глава 1 «Обзор литературы» включает в себя 4 раздела. В разделе 1.1. автором представлена характеристика и этиология приобретенных иммунодефицитов. В разделе 1.2. приведены сведения о коррекции иммунодефицитных состояний с использованием растительных лекарственных средств; в разделе 1.3. отражено влияние индивидуальных веществ лекарственных растений на иммунитет; в разделе 1.4. дана характеристика *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. Диссертантом в достаточном количестве использованы сведения из научной литературы отечественных и зарубежных авторов, в том числе за последние 10 лет.

Глава 2, характеризующая материалы и методы исследований, свидетельствует о высоком научно-методическом уровне работы. Следует отметить наличие широкого спектра современных методов исследований (фармакологические, биохимические, иммунологические, морфологические, морфометрические и статистические). Приводится описание объектов исследований (экстракта и индивидуальных соединений из надземной части *R. uniflorum*) и способа воспроизведения иммунодефицитного состояния.

В главе 3 приводятся результаты собственных исследований. Соискателем изучено влияние испытуемого экстракта на массу и число кариоцитов иммунных органов (тимуса и селезенки), состояние основных звеньев иммунной системы, пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов у интактных животных. Как определено автором, экстракт *R. uniflorum* значимо не изменяет массу и количество ядродержащих клеток тимуса и селезенки, показатели клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного

ответа, пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов у интактных животных. Также установлено иммуномодулирующее действие экстракта *R. uniflorum* в экспериментально-терапевтических дозах при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной циклофосфамидом. По результатам исследований автором показано, что испытуемый экстракт в дозе 100 мг/кг на фоне циклофосфана стимулирует основные звенья иммунитета и способствует восстановлению структуры и функций тимуса и селезенки. Наряду с этим, соискателем установлены мембраностабилизирующее действие, антиоксидантная активность экстракта и его способность проявлять радикал-связывающую активность в отношении реакционно-активных молекул. На основании результатов исследований автором отмечено, что испытуемый экстракт по иммунокорригирующему действию сопоставим с таковым препарата сравнения - экстракта *E. purpurea*. В 3 главе автором приведены данные по иммунокорригирующей активности биологически активных веществ из наземной части *R. uniflorum*. В частности, исследования показали, что индивидуальные вещества способны уменьшать супрессивное действие циклофосфамида на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фагоцитоз перитонеальных макрофагов, что выражалось в увеличении индекса реакции ГЗТ, абсолютного, относительного числа АОК и фагоцитарного индекса. Наибольшую активность, по мнению автора, на клеточный и гуморальный иммунитет оказывают фенилпропаноид 5-О-кофеилхинная кислота и полисахарид арабино-3,6-галактан, а на фагоцитоз макрофагов - экдистероид 20-гидроксиэкдизон.

В главе 4 «Обсуждение результатов» соискатель, опираясь на полученные результаты, проводит анализ с данными литературы, обсуждает возможные механизмы иммуномодулирующего действия экстракта сухого *R. uniflorum* и выделенных из него веществ при иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном.

Заключение и выводы обоснованы полученным экспериментальным материалом с использованием современных методов исследований и статистической обработкой данных. Цель и задачи исследования достигнуты.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 3 - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Во всех работах отмечается определяющий вклад соискателя, являющегося основным автором. Опубликованные научные труды в полной мере отражают основные положения и выводы диссертации.

Степень обоснованности и достоверности заключений и выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения и выводы обоснованы достаточным количеством экспериментального материала, полученного с использованием современных фармакологических, иммунологических, биохимических, морфологических и морфометрических методов, а также адекватными приемами статистической обработки полученных данных, что позволяет сделать заключение о достоверности представленных результатов исследований.

Главы и разделы в диссертационной работе и автореферате изложены последовательно, написаны грамотным языком. Иллюстрации представлены таблицами и рисунками, включая цветные микрофотографии.

Принципиальные замечания по существу диссертационного исследования отсутствуют. Вместе с тем, при изучении работы возникло несколько вопросов, на которые хотелось бы получить пояснения:

1. Чем обусловлен выбор препарата сравнения – экстракта *E. purpurea*?
2. Наряду с оценкой влияния испытуемого средства на морфофункциональное состояние тимуса и селезенки мышей в условиях иммунодепрессии, следовало бы изучить и его влияние на структуру и функции лимфатических узлов.

3. Выводы № 1,2,3 следовало бы разделить на 2 вывода: в одном представить результаты по определению влияния исследуемого экстракта на основные звенья иммунитета у интактных животных, а в другом – отразить результаты по определению иммуномодулирующей активности экстракта при моделировании иммунодефицита.

4. Соискателю следовало бы оформить заявку на способ получения иммуномодулирующего средства, что могло бы повысить практическую значимость работы.

5. На какой стадии внедрения находится полученное средство?

В целом, работа производит благоприятное впечатление, все приведенные вопросы не затрагивают существа работы.

Заключение

Резюмируя изложенное выше, необходимо отметить, что рецензируемая работа соответствует специальности: 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты исследований имеют научную новизну, практическую ценность, интересны и не вызывают сомнений. Выводы диссертационной работы правомерны, обоснованы имеющимся большим объемом экспериментальных данных и согласуются с поставленными задачами. Работа представляет собой законченное самостоятельно выполненное научное исследование, в котором найдено решение актуальной задачи по поиску новых эффективных растительных средств для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитов.

Диссертационная работа Тугариной Юлии Алексеевны «Иммуномодулирующее действие экстракта сухого из надземной части левзеи одноцветковой при экспериментальном иммунодефиците» по актуальности, объему выполненных исследований, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (п. 9 «Положение 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 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий отделом экспериментальной фармакологии
Центра доклинических исследований
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Всероссийский
научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»

доктор медицинских наук

Ферубко Екатерина Владимировна

(14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

Подпись доктора медицинских наук Ферубко Е.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ ВИЛАР,

кандидат фармацевтических наук

Семкина Ольга Александровна

«03» марта 2025 г.

ФГБНУ ВИЛАР
117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7
Тел.: 8(495)712-09-18
e-mail: vilarnii@mail.ru
сайт: www.vilarnii.ru

