

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 диссертационной работы. Актуальность представленной к защите диссертации определяется возросшей потребностью в использовании иммуномодуляторов в клинической практике при лечении ряда заболеваний, связанных с нарушением функциональной активности иммунной системы организма. Применение синтезированных лекарственных средств, наряду с их высокой эффективностью, часто сопровождается возникновением нежелательных побочных реакций и проявлением токсичности. В связи с этим поиск новых лекарственных препаратов с иммуномодулирующими свойствами является актуальной задачей современной медицины. С точки зрения разработки новых эффективных иммуномодулирующих лекарственных препаратов, заслуживают пристального внимания извлечения из лекарственных растений, которые могут применяться в качестве средств, регулирующих иммунологическую реактивность. К настоящему времени методологические аспекты иммунокоррекции с использованием фитосредств, несмотря на их актуальность и значимость, в литературе отражены отрывочно и крайне недостаточно; мало изучено их действие в условиях иммуносупрессии, многие аспекты механизма иммуномодулирующего действия большинства растительных препаратов остаются не ясными. Изложенное выше обосновывает необходимость продолжения поиска препаратов, обладающих иммунопротекторным действием, безвредных для организма, эффективных при применении в условиях вторичного иммунодефицита. Таким образом, тема диссертационной работы Тугариной Ю.А., посвященная изучению

иммуномодулирующего действия экстракта сухого из надземной части левзеи одноцветковой при экспериментальной иммуносупрессии, является актуальной.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов.

Впервые автором установлена выраженная иммуномодулирующая активность экстракта сухого и биологически активных веществ из надземной части *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC при экспериментальном вторичном иммунодефиците, вызванном цитостатиком циклофосфаном. Показано, что курсовое внутрижелудочное введение животным экстракта сухого *R. uniflorum* в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг ослабляет угнетающее действие циклофосфана, что проявляется в увеличении массы и клеточности тимуса и селезенки, повышении абсолютного и относительного числа антителообразующих клеток, индексов реакций гиперчувствительности замедленного типа и «трансплантат против хозяина», фагоцитарного индекса, а также стимуляции антигенпрезентирующей функции макрофагов. Соискателем установлено, что введение экстракта *R. uniflorum* мышам на фоне иммуносупрессии, индуцированной циклофосфаном, устраняет развитие инволютивных процессов в тимусе и селезенке, уменьшает выраженность деструктивных процессов в указанных органах, а также увеличивает объемную долю лимфоидной ткани за счет повышенной митотической активности, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов. Ценными являются полученные автором данные по установлению иммуномодулирующей активности индивидуальных веществ (5-О-кофеилхинной кислоты, арабино-3,6-галактана и 20-гидроксиэкдизона), выделенных из *R. uniflorum*. Показано преимущественное влияние 5-О-кофеилхинной кислоты и арабино-3,6-галактана на клеточное и гуморальное звенья иммунитета, а на фагоцитоз макрофагов - 20-гидроксиэкдизона.

Практическая значимость. Полученные автором данные о выраженных иммуномодулирующих свойствах экстракта *R. uniflorum*, а также выделенных из него индивидуальных соединений являются предпосылкой для создания новых иммуномодуляторов растительного происхождения. Представленные

соискателем результаты исследований используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий 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. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, глав собственных исследований, обсуждения полученных данных с использованием современных данных литературы, заключения, выводов и списка литературы. Указатель источников литературы содержит 383 ссылки на работы, опубликованные, в основном, за последние 10 лет. Работа изложена на 148 страницах, цифровой материал представлен в 26 таблицах и 22 рисунках, включая микрофотографии.

Актуальность выполнения данной работы приведена во введении, сформулированы ее цель и задачи. Обозначены научная новизна полученных результатов исследований, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы приведены: характеристика вторичных иммунодефицитных состояний, сведения об иммуностропных свойствах извлечений из лекарственных растений, краткая характеристика *R. uniflorum*.

В «Материалах и методах исследования» автор приводит характеристику экстракта, изучаемых биологически активных веществ из *R. uniflorum*, используемой модели иммунодефицитного состояния, последовательно описывает современные и достаточно информативные методы исследований: фармакологические, иммунологические, биохимические, морфологические, морфометрические и статистические, позволяющие дать объективную оценку активности полученного растительного экстракта в условиях экспериментального иммунодефицита. Исследования выполнены на достаточном количестве лабораторных животных.

Третья глава диссертационного исследования посвящена полученным данным собственных исследований. Автором показано влияние экстракта *R. uniflorum* на показатели иммунитета у интактных животных. В экспериментах

установлено, что при введении исследуемого средства животным значимых изменений показателей основных звеньев иммунного ответа не наблюдается. Соискателем приводятся результаты оценки иммуномодулирующего действия экстракта *R. uniflorum* при иммуносупрессии, индуцированной циклофосфаном. Установлено, что при курсовом введении его в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг мышам, находящимся в состоянии иммунодепрессии, нормализуются показатели гуморального, клеточного звеньев иммунного ответа и функциональной активности макрофагов. Приведены данные изучения антиоксидантной активности экстракта, а именно, установлено его ингибирующее влияние на процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул с активацией эндогенной антиоксидантной системы и стабилизации мембран клеток. При проведении исследований по влиянию экстракта *R. uniflorum* на морфофункциональное состояние органов иммунной системы мышей соискателем установлено его защитное действие, о чем свидетельствует увеличение количества клеток лимфоидного ряда, в том числе пролиферирующих, и восстановление структуры тимуса и селезенки. Сопоставление полученных в ходе экспериментов данных по иммуномодулирующей активности экстракта *R. uniflorum* и препарата сравнения «Эхинацея» в условиях иммунодепрессии является весомым доказательством эффективности исследуемого средства. Диссертантом доказано иммуномодулирующее действие индивидуальных биологически активных веществ, выделенных из *R. uniflorum*. Наиболее активными в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунитета являются фенилпропаноид 5-О-кофеилхинная кислота и полисахарид арабино-3,6-галактан, а в отношении фагоцитоза макрофагов - экдистероид 20-гидроксиэкдизон.

Полученные автором результаты подробно обсуждаются в 4 главе с привлечением данных литературы. Далее приведено итоговое заключение, в котором обобщены полученные данные, на основании которых соискатель

сформулировал выводы, отражающие цель работы и задачи, а также согласующиеся с положениями, выносимыми на защиту.

Обоснованность заключений и выводов. Приведенные диссертантом заключение и выводы обоснованы обширным экспериментальным материалом с привлечением современных методов исследований и адекватными приемами статистической обработки полученных данных; полностью отвечают цели и задачам исследований.

Автореферат отражает содержание диссертации.

Обращает на себя внимание активное участие автора в международных и российских конференциях, достаточно широкая апробация работы. Основное содержание диссертации представлено в 15 опубликованных научных работах (в том числе 3 статьи - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ), которые полностью отражают основные положения и выводы диссертации.

Вопросы и замечания. В целом, диссертационная работа производит благоприятное впечатление: по объему выполненных исследований, трактовке и интерпретации полученных результатов. При этом, в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы и замечания, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Достаточны ли сырьевые запасы *R. uniflorum* для производства лекарственного средства на его основе?
2. Почему в автореферате диссертационной работы не представлены данные по определению наиболее эффективной экспериментально-терапевтической дозы испытуемого экстракта?
3. Учитывая, что для тимуса характерна возрастная инволюция, почему не указан возраст мышей, используемых в эксперименте?
4. В автореферате следовало бы представить микрофотографии не только тимуса, но и селезенки в контроле и опыте.

Высказанные вопросы и замечания не снижают ценности представленных результатов рецензируемой работы и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

