

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертацию Ольги Геннадьевны Афанасьевой на тему: «Психотропные свойства составов из макро- и микроэлементов (Экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы. Наблюдаемый рост заболеваний психической сферы человека является одной из серьезных цивилизационных проблем. В их ряду тревожно-депрессивные состояния, ментальные и когнитивные расстройства часто являются предвестниками более тяжелых и необратимых изменений психики и поэтому нуждаются в ранней коррекции. В связи с этим, проблема поиска малотоксичных, биосовместимых лекарственных средств с анксиолитической, антидепрессантной, ноотропной и психостимулирующей активностью остается высоко актуальной. Диссертационное исследование Ольги Геннадьевны Афанасьевой направлено на решение этой важной задачи. В качестве объекта исследования автор выбрала неорганических соединения, являющихся источником макро- и микроэлементов, влияние которых на поведение и высшую нервную деятельность до сих пор остается мало изученным.

Целью работы являлось изучение психофармакологических свойств трех различных составов минеральных солей, содержащих макро- и микроэлементы, которые ранее были выявлены в экстрактах лекарственных растений, обладающих психотропным действием – княжика сибирского, лабазника вязолистного и альфредии поникшей. В соответствие с целью, автором были поставлены задачи определения у этих воспроизведенных искусственно составов анксиолитической, антидепрессантной, ноотропной и психостимулирующей активности.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом.

Диссертационная работа О.Г. Афанасьевой, объемом 127 страниц, выполнена по классической схеме: введение, обзор литературы, глава с изложением материалов и методов исследования, глава с изложением результатов собственных исследований, обсуждение, выводы и список литературы, включающий 169 источника, в том числе 89 с иностранным авторством. Работа иллюстрирована двумя рисунками и 32-мя таблицами. С точки зрения постановки и

реализации поставленных соискателем задач структура и объем диссертации представляются адекватными заявленной цели.

Обзор литературы состоит из нескольких разделов, в которых, наряду с обсуждением роли макро- и микроэлементов в метаболических процессах, обеспечивающих жизнедеятельность растительного и животного организмов, дается актуальная информация об их роли как ко-факторов в различных биохимических реакциях, в том числе нейрохимических, а также об их участии во взаимодействии нейромедиаторов с рецепторами.

В отдельных разделах литературного обзора дается характеристика лекарственным растениям, имеющим прямое отношение к данной работе. Описывается химический состав и фармакологические свойства их экстрактов, а также отдельных фракций, выделенных из нативных экстрактов с помощью растворителей с различной полярностью. В частности показано, что фракции, проявляющие психофармакологические свойства, содержат не только комплекс биологически активных органических соединений, но и ряд разнообразных макро- и микроэлементов, вклад которых в фармакологическую активность до сих пор не был установлен. Литературный обзор достаточно полно отражает состояние вопросов, поднятых в диссертации, а также логично обосновывает постановку задач диссертационного исследования и выбор экспериментальных моделей для их решения.

В качестве последних автор использовала как традиционные модели – «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», тест принудительного плавания по Porgolt, выработку УРПИ–, так и более специфические методы, такие как оценка эмоциональной реакции животных по Brady и Nauta, модель конфликтной ситуации по Vogel, выработка питьевого рефлекса со сложной пространственной ориентировкой в Т-образном лабиринте. Такой широкий спектр экспериментальных моделей позволил О.Г. Афанасьевой получить уникальный материал, послуживший солидной основой не только для обоснования целевых фармакологических эффектов, но и их зависимости от доз изучаемых составов. Следует особо отметить широкую эрудицию автора, проявленную при анализе данных, полученных в экспериментальных моделях, её глубокие знания о механизмах поведенческих реакций, развивающихся у животных под воздействием

различных психогенных стимулов, в том числе при формировании сложных форм условной рефлекторной деятельности.

Основные результаты, приведенные в работе, связаны с изучением влияния составов, содержащих специфические наборы микроэлементов, на поведенческие реакции животных в условиях моделирования психогенного стресса, вызванного помещением в незнакомую среду, в конфликтной ситуации с наказуемым питьевым рефлексом, в состоянии острой ситуативной тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте, в не избегаемом стрессе вынужденного плавания, а также в подавлении врожденного рефлекса предпочтения темного пространства.

В результате выполненного исследования, Ольгой Геннадьевной выявлено наличие у состава солей, содержащего макро- и микроэлементы, входящие в активную фракцию экстракта княжика сибирского, психостимулирующей, анксиолитической, антидепрессантной и ноотропной активности. У состава, имитирующего макро- и микроэлементы активной фракции лабазника вязолистного, обнаружены психостимулирующие и ноотропные свойства. Состав, соответствующий по содержанию макро- и микроэлементов активной фракции альфредии поникшей, проявил психостимулирующее, антидепрессантное и ноотропное действие. Для всех упомянутых эффектов установлены действующие дозы. В отдельном эксперименте с положительным подкреплением условного питьевого рефлекса в сложном Т-образном лабиринте, автором показано, что наиболее выраженное положительное влияние на процессы памяти и обучения у крыс оказывает состав, соответствующий фармакологически активной фракции экстракта лабазника вязолистного. Дополнительно О.Г. Афанасьевой были определены токсикометрические параметры всех изученных оригинальных составов.

Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы О.Г. Афанасьевой не вызывает сомнений, так как они получены с помощью известных методов, признанных мировым научным сообществом, а также рекомендованным отечественным руководством для проведения доклинических испытаний психотропных агентов. С учетом подхода, выбранного автором, использованные модели и методы дают достаточно исчерпывающую качественную

и количественную оценку и представляются адекватными заявленной цели. Статистическая обработка данных соответствует современным требованиям.

Таким образом, надежные методы анализа и достаточный объем экспериментального материала позволили автору получить достоверные результаты и обосновать основные положения диссертации в виде выводов. Результаты исследования прошли апробацию на научных конференциях и опубликованы в 9 печатных работах, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, получено 5 патентов на изобретение. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Научная новизна. В работе впервые установлена психотропная активность у минеральных составов, содержащих набор макро- и микроэлементов, характерных для фармакологически активных фракций экстрактов княжика сибирского, лабазника вязолистного и альфредии поникшей.

Впервые экспериментально показано, что состав, содержащий макро- и микроэлементы аналогичные экстракту княжика сибирского, обладает анксиолитической, ноотропной, психостимулирующей и антидепрессантной активностью. Состав, соответствующий по содержанию макро- и микроэлементов экстракту лабазника вязолистного, проявляет ноотропные и психостимулирующие, а состав, имитирующий набор макро- и микроэлементов альфредии поникшей - антидепрессивные и ноотропные свойства. Показано, что наибольшей ноотропной активностью обладает состав макро- и микроэлементов из лабазника вязолистного.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты могут являться основанием для разработки новых ноотропных, психостимулирующих, анксиолитических, антидепрессантных лекарственных средств, а также функциональных продуктов питания, содержащих в качестве активных компонентов макро- и микроэлементы. Фармакологическая активность изученных составов макро- и микроэлементов подтверждена заявками на изобретение.

Замечания. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению работы нет. Однако, знакомство с диссертацией вызвало ряд вопросов.

Во- первых, не указано, на каком принципе основан выбор доз изучаемых составов. Интуитивно понятно, что они должны соотноситься с количественным

содержанием макро- и микроэлементов в зольном остатке фармакологически активных фракций экстрактов растений, но эти данные не приводятся ни в обзоре литературы, ни в главе с обсуждением методов. Указано лишь процентное соотношение элементов.

Во-вторых, чем обоснован выбор феназепама в качестве референсного препарата для оценки анксиолитического эффекта составов. И, в связи с этим, почему автор не использовал соответствующий референсный препарат в экспериментах с определением антидепрессантного эффекта.

В заключении, хотелось бы высказать некоторые соображения по поводу корректности представления химико-фармацевтических данных, непосредственно влияющих на понимание их взаимосвязи с биологической основой наблюдаемых эффектов.

Согласно данным из литературных источников, содержание неорганических компонентов в экстрактах растений определялось путем сжигания фармакологически активной фракции и последующего определения макро- и микроэлементного состава зольного остатка методом эмиссионной спектрометрии. При этом не учитывалось, в какой форме они были изначально представлены в нативном экстракте: в связанном с эндогенными биомолекулами или в виде солей с соответствующими противоионами. Представляется, что эти факторы могут оказывать существенное влияние на биологическую активность химических веществ. Поэтому, считаю не вполне корректным непосредственно связывать фармакологическую активность искусственно образованных составов солей, содержащий макро- и микроэлементы, с таковой у конкретных растительных экстрактов, тем более, что выбор противоионов у солей (фосфаты, сульфаты, хлориды и т.д.), также как и наличие органических соединений в экстрактах, могут оказывать модифицирующее влияние на биологическую активность макро- и микроэлементов. Тем не менее, допускаю, что такие корреляции приемлемы при соответствующей характеристике физико-химических свойств веществ, образующих смеси.

Высказанные замечания носят дискуссионный характер и не умаляют значимости результатов и выводов, представленных в работе Ольги Геннадьевны.

Заключение. Диссертация О.Г. Афанасьевой на тему: «Психотропные свойства составов из макро- и микроэлементов (Экспериментальное исследование)», выполненная под руководством д.м.н., профессора Н. И. Суслова, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержит новые научные результаты в области экспериментальной и клинической фармакологии и соответствует «Положению о присуждении научных степеней», утвержденному Постановлением Правительства России от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории фармакологических исследований
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки «Новосибирский институт
органической химии имени Н.Н.Ворожцова» СО РАН.

Д.б.н., 14.03.06.

Адрес: 630090, г. Новосибирск,
проспект Академика Лаврентьева, д.9
benzol@nioch.nsc.ru
<http://nioch.nsc.ru>

 Сорокина И. В.

Подпись Сорокиной И.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБУН НИОХ СО РАН
кандидат химических наук

«18» декаб 2017г.

персональными данными, предусмотренных действующим законодательством Российской Федерации.

 Бредихин Р. А.

Я подтверждаю, что, давая такое Согласие, я действую по своей воле и в своих интересах.