

ОТЗЫВ

На диссертационную работу Парсегян Лилии Мушеговны «Исследование анальгетического и противовоспалительного действия комбинированных препаратов змеиных ядов и эфирных масел», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.09 – «Физиология человека и животных»

Боль представляет собой крайне неприятные сенсорные и эмоциональные переживания, связанные с реальным, а в некоторых случаях и потенциальным повреждением тканей [Merskey H, Bogduk N. 1994]. Являясь в своей основе механизмом, оберегающим от повреждений целостности тканей и органов, способствуя тем самым реализации глобальной программы выживания как биологического вида, боль, особенно при хронизации, имеет весьма неблагоприятное воздействие на физическое и психо-эмоциональное состояние человека и нередко является причиной выраженной астенизации. В первом случае протективный характер болевых ощущений можно квалифицировать как физиологическую боль [Woolf C. 1995]. При хронических болевых ощущениях можно говорить о патологической боли, которая более не является симптомом какого-либо заболевания, а является отдельной нозологической единицей [Siddall PJ, Cousins MJ. 2004], в современной терминологии называемой также дисфункциональной болью [Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. 2009].

Механизм, посредством которого повреждающий стимул воспринимается мозгом как болезненный, сложен и не до конца изучен. Сложность процесса обусловлена тем, что нейронная сеть не является жестко predetermined, а наделена пластичностью, позволяющей ей модифицировать контакты и количественно, и качественно, модулируя тем самым функции в различных условиях.

Ситуации, при которых в интересах защиты организма от возможного повреждения важнее не воспринимать боль, указывает на всю сложность и многогранность баланса ноцицептивных и антиноцицептивных механизмов нервной системы. Спонтанное подавление боли обеспечивается эндогенной антиноцицептивной системой, простирающейся от периакведуктального серого вещества среднего мозга через норадренергические и серотонинергические ядра ствола мозга до спинальных нейронов, получающих информацию от болевых рецепторов. Эта система находится под существенным контролем эмоциональных и когнитивных систем. Положительные эмоции могут смягчать болевые ощущения в противоположность отрицательным, способным обострять их. Аналгезия может быть вызвана стрессом, физическими упражнениями, стимуляцией вкусовых рецепторов с помощью сладкого, прослушиванием музыки и даже после плацебо, когда пациент ожидает облегчение боли. Таким образом, боль имеет сенсорный, аффективный и когнитивный компоненты и активация любой из них или всех этих систем может способствовать модуляции болевых ощущений [Yamamotová A. 2019].

Поиск эффективных средств борьбы с болевым синдромом был и продолжает оставаться актуальной проблемой медицины. Издревле известная триада симптомов (*dolor, rubor, calor* – боль, покраснение, жар) указывает на некоторые общие патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждения тканей и органов. Этот факт подтверждается также фармакологическими эффектами многих противоболевых препаратов, обладающих одновременно противовоспалительным и жаропонижающим действием.

Вышеизложенные факты служат подтверждением актуальности представленной работы, посвященной получению и исследованию обезболивающих и противовоспалительных свойств препаратов на основе сочетания змеиного яда и эфирного масла дикорастущей душицы обыкновенной (*Origanum vulgare*, (OVEO)).

Диссертационная работа Парсегян Л.М. изложена на 131 странице и состоит из введения, литературного обзора (гл.1), методов исследования (гл.2), полученных результатов (гл.3) и их обсуждения (гл.4). Сформулировано 8 выводов. Список литературы содержит 172 источника. Иллюстративный материал представлен 4 рисунками и 42 графиками и одной таблицей.

Диссертантом проанализировано современное состояние проблемы на основе рассмотрения большого количества литературных источников. Проведен большой объем исследований на мышах-альбиносах и крысах линии Вистар с привлечением разнообразных методов. Для успешного решения поставленных задач использованы различные методы и тесты: метод газовой хроматографии – масс-спектрометрии (GC MS), формалиновый и каррагинановый тесты, тест на раздражение кожи, поведенческие тесты «горячей пластины», «открытого поля». Перечисленный перечень используемых в работе методов указывает на высокий уровень методической подготовленности диссертанта, четко представляющего возможности последних.

Методом GC MS изучено обезболивающее и противовоспалительное действие ядов 5 видов кобр, а также кавказской гюрзы (*Macrovipera lebetina obtuse* (MLO)) как с интактной, так и с ингибированной активностью энзимов (фосфолипаз). Определены дозы ядов, обеспечивающие максимальный обезболивающий эффект. Наибольшим обезболивающим эффектом отличались яды королевской кобры (55,8%) и красной кобры (50,1%). Еще более выраженный анальгезирующий эффект выявлен в интактном яде MLO (64,1%). Показано 60%-ое снижение анальгетического эффекта при блокировании фосфолипазной активности яда MLO, указывающее на значимую роль фосфолипаз в блокировании патогенетических звеньев ноцицепции. Выявлен дозозависимый характер действия яда MLO. С помощью формалинового теста показано, что доза LD₅₀ оказывает ноцицептивный эффект, тогда как 1/20 доля LD₅₀ обладает анальгетическим действием.

Метод GC MS позволил также определить наиболее оптимальные сроки сбора OVEO, обеспечивающие максимальное содержание β-кариофиллена (8,18%) и β-кариофилленэпоксида (13,36%) в эфирном масле растения, соответствующие времени цветения душицы, что позволило обоснованно подойти к оценке фармакологических

эффектов как изолированного, так и комбинированного со змеиным ядом применения эфирного масла растения, полученного именно в фазе цветения растения.

При изолированном использовании эфирного масла душицы формалиновая проба позволила выявить наиболее эффективную концентрацию (4%), обеспечивающую максимальный анальгетический эффект (84.3%). Максимальный анальгетический эффект анальгина составил 67.9%, а диклофенака – 69.5%.

Сочетанное использование эффективных доз масла душицы и яда MLO обеспечило 71.5% анальгезирующее воздействие по результатам формалинового теста. Каррагинановый тест выявил уменьшение воспалительного отека на 29% при использовании комбинированного препарата MLO/ OVEO. В работе также выявлены некоторые не столь радужные свойства комбинированного препарата MLO/ OVEO в инъекционной форме: *узкий терапевтический коридор, снижение обезболивающего действия уже через 3 месяца*. Это обстоятельство сподвигло автора на оценку эффективности мазевой формы комбинированного препарата. Формалиновый тест показал 68.2% анальгетическую эффективность (крем диклофенак около 28%), каррагинановый тест – 49% уменьшение воспалительного отека (крем диклофенак – 21%). С целью выяснения возможных побочных эффектов мазевой формы комбинированного препарата были проведены поведенческие тесты: тест на раздражение кожи, тест «Открытого поля». Для исключения влияний на нейро-гуморальные процессы регуляции вегетативных функций проводилась полиграфическая регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС), дыхания, артериального давления. Показано, что мазь не обладает аллергическим и раздражающим действием на кожу, не влияет на двигательную активность животного, а также не вызывает достоверных изменений ЧСС, дыхания и артериального давления.

В сравнении со стандартными препаратами в работе показана достоверно более высокая эффективность анальгезирующего и противовоспалительного воздействия комбинированного препарата вне зависимости от формы (инъекционной для внутрибрюшинного применения или мазевой для наружного использования).

Автором предпринято изучение возможных механизмов действия мазевой формы комбинированного препарата. Так, налоксон – антагонист опиатных рецепторов CB2 – уменьшил анальгетический эффект мази на 64%, SR144528 – антагонист канибиноидных рецепторов – вызвал редукцию анальгезии на 73%. Эти результаты указывают на комплексный характер ноцицептивного воздействия мазевой формы комбинированного препарата с вовлечением обоих типов рецепторов. Следует также подчеркнуть, что использование теста «Горячей пластины» позволило автору исключить возможность трансдукции болевых стимулов терморепцепторами.

Новизна и практическая ценность полученных результатов определяется не только адекватным решением поставленных задач, полученными в работе результатами, но и выбором в качестве сырья эндемичных ресурсов: эфирного масла дикорастущей душицы обыкновенной (OVEO), широко представленной на территории Армянского нагорья и яда кавказской гюрзы (MLO).

В целом, работа выполнена на должном научно-методическом уровне, однако хотелось бы услышать от автора пояснения к нескольким вопросам:

1. Показано, что интраперитонеальное (IP) введение 1/20 доли дозы LD₅₀ оказывает антиноцицептивный эффект, тогда как интраплантарное (IPi) введение яда в дозе LD₅₀ обладает ноцицептивным действием. Насколько обосновано сравнение с учетом разных путей введения указанных доз яда?
2. Какова временная динамика противоболевой и противовоспалительной эффективности мазевой формы комбинированного препарата?
3. Несколько непонятна логика разделения иллюстраций на рисунки (рисунок 3 - график) и графики (к последним причислены также фотографии (NN 26, 40)).

С учетом актуальности проблемы боли и поиска высокоэффективных антиноцицептивных средств хочется пожелать автору продолжения исследований.

На основе вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Парсегян Л. М. «Исследование анальгетического и противовоспалительного действия комбинированных препаратов змеиных ядов и эфирных масел» соответствует требованиям ВАК Армении, а сам автор достоин соискания ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.09 «Физиология человека и животных».

Зав. лаб. психофизиологии человека
Института физиологии им. Л.А.Орбели
НАН РА, к.б.н.

Подпись А.С.Хачунца заверяю

Ученый секретарь Института физиологии
им. Л.А.Орбели НАН РА, канд. биол. наук



15.01.2024