

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук профессора  
Владислава Алексеевича Крауза  
на диссертацию Виктора Андреевича Лебедева  
«Центральные эффекты полипrenoлсодержащих препаратов»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность выбранной темы**

В последние годы возрос интерес к природным полимерам, рассматриваемым как потенциальные лекарственные средства. Как правило, их фармакологическую активность раньше отдельно не оценивали, а ориентировались на суммарное действие, например, галеновых препаратов, их содержащих, либо рассматривая природные полимеры как инертную основу, которую можно модифицировать химически и уже после использовать с фармацевтическими целями. Примеров таких лекарственных препаратов можно привести довольно много: это и кровезаменители (поливинилпирролидон, перфторан), и основа для противоожоговых покрытий (разные виды хитозана), и хондропротекторы на основе гиалуроновой кислоты и т.д. Во всех случаях рассматриваемые полимеры достаточно инертны или, по крайней мере, малоактивны с точки зрения фармакологической. В случае полипренолов (изопреноидов), эти полимеры, получаемые из растительного сырья, оказались весьма активными фармакологически, и некоторые из них (ропрен, биоэффектив А и др.) были внедрены в практическую медицину. Однако сразу следует оговориться, что внедренные препараты не исчерпывают всего арсенала возможностей получения лекарственных препаратов на основе полипренолов, поскольку, с одной стороны, полипренолы весьма разнообразны (прежде всего, по величине фрагментов, а также по источникам получения – из растений, из бактерий, из животных), во вторых, у человека они включены в обмен холестерина в форме долихоллов, а следовательно, с их помощью можно корректировать и нарушения липидного обмена, что изучено явно недостаточно. В.А. Лебедев взялся за весьма ответственное, но перспективное направление в современной фармакологической науке – обосновать возможности применения полипренолов в качестве ней-

ропротекторов и антитоксических средств. Большинство препаратов, входящих в эту группу средств, синтетические по происхождению (рацетамы, производные ГАМК, пептидные средства), хотя некоторые из нейропротекторов, хорошо зарекомендовавших себя в клинике, относятся к препаратам животного происхождения (церебролизин, церебролизат, кортексин, актовегин). Это расширяет сферу поиска новых нейропротекторов, включая традиционное растительное сырье. Полипrenoлы, получаемые их хвои ели и сосны, в этом отношении могут составить реальную конкуренцию синтетическим и животным средствам. Их, безусловно, не следует противопоставлять друг другу, поскольку они скорее дополняют, нежели конкурируют между собой. Таким образом, работа В.А. Лебедева, посвященная изучению фармакологических эффектов растительных полипrenoлов и выяснению механизмов их действия, должна рассматриваться как своевременное фундаментальное исследование на актуальную тему, направленное на практическое использование результатов.

### **Структура и оформление работы**

Диссертация построена по общепринятому плану и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, глава собственных экспериментальных исследований, состоящая из 2 подглав, обсуждение полученных результатов, выводы, научно-практические рекомендации и список литературы, включающий 158 источников (62 отечественных и 96 иностранных авторов). Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц и 32 рисунка. Основные положения диссертации достаточно полно отражены в 8 публикациях автора (в том числе 3 статьях в журналах списка ВАК). Диссертационная работа хорошо оформлена, документирована и отредактирована. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Положительным качеством представленной работы является то, что ее отдельные фрагменты, а также целостный материал диссертации был подвергнут разностороннему обсуждению на представительных форумах международного, республиканского и регионального уровней.

### **Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты**

Кандидатская диссертация В.А. Лебедева представляет собой специально подготовленную рукопись, которая написана единолично и содержит совокупность научных результатов и положений, выдвигаемых автором для публичной защиты, имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку. Предложенные автором новые решения проблемы использования полипrenoлов в качестве нейропротекторов, антиоксидантических и психоактивирующих средств строго аргументированы.

Во введении автор обосновывает актуальность темы с точки зрения необходимости разработки новых фармакологических средств природного происхождения для защиты организма и специально центральной нервной системы от экстремальных воздействий среды, в частности, токсических факторов, таких как четыреххлористый углерод.

Четко сформулированная цель работы подкреплена логически обоснованными задачами исследования, которые наряду с оценкой поведенческих эффектов полипrenoлов, используемых в широком диапазоне доз (от 2,2 до 13,4 мг/кг) затрагивают вопросы влияния полипrenoлов на биохимические показатели крови, гистологическую структуру печени, а также обмен моноаминов в эмоциогенных структурах мозга.

Обзор литературы написан в четкой форме на основании изучения и анализа данных большого количества источников литературы.

Для решения задач поставленных в диссертационной работе использованы современные методы исследований. Их выбор вполне оправдан.

Собственные исследования представляют большую по объему, хорошо спланированную и выполненную на современном методическом уровне экспериментально-фармакологическую работу.

Прежде всего, доказано, что полипrenoлы в диапазоне доз от 2,2 до 13,4 мг/кг при их курсовом введении (5-7 дней) обладают активирующим действием на двигательную активность, проявляют умеренное анксиогенное действие (как правило, свойственное психостимуляторам), подавляют индивидуальное поведение и оказывают двухфазный эффект (подавление-активация) на поведение самостимуляции в камере Скиннера у интактных

крыс. В модели экспериментального подострого гепатоза с энцефалопатией, вызванного  $CCl_4$ , полипrenoлы в исследованном диапазоне доз нормализуют двигательную и исследовательскую активность, а также эмоциональность крыс, проявляют умеренное антиагрессивное действие, нормализуют показатели крови, нарушенные введением токсина, восстанавливают нормальную морфологическую структуру печени при токсическом подостром гепатозе (антитоксическое действие). Кроме того, отмечено, что полипrenoлы в исследованном диапазоне доз оказывают центральное психоактивирующее действие, в основе которого лежит его влияние на активность дофаминергических систем эмоциогенных структур головного мозга. Это выявляется в модели подострого гепатоза с токсической энцефалопатией, когда полипrenoлы повышают активность мезолимбической (прилежащее ядро) и нигростриатной (стриатум) дофаминергических систем.

В диссертационной работе обсуждаются результаты исследований, сопоставляются собственные данные с данными других авторов. Объективно оценивается теоретическое и практическое значение результатов проведенных исследований.

Выводы основаны на результатах собственных исследований и отражают результаты опытов, описанных в диссертации. На основании полученных результатов автор формулирует конкретные рекомендации.

Результаты собственных исследований автора показывают, что цель и задачи, поставленные в данном исследовании, выполнены полностью.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки, представлением материала в виде таблиц и рисунков, их обстоятельного описания, а также квалифицированного и достаточного по объему анализа. Достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнения с точки зрения принципов доказательной медицины (дизайн исследования, методика применения препаратов, обработка полученных ре-

зультатов). Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации хорошо документированы, подвергнуты качественному статистическому анализу и могут рассматриваться как вполне обоснованные.

### **Научная новизна**

Диссертанту, без сомнения, присуще чувство нового в науке. Научная новизна его исследований состоит в том, что в работе доказаны центральные эффекты полипренолов, вводимых в широком диапазоне доз (от 2,2 до 13,4 мг/кг) как у интактных животных, так и после токсического поражения четыреххлористым углеродом. В отличие от традиционного подхода, рассматривающего  $CCl_4$  как исключительно гепатотропный яд, автор доказывает более обширный характер поражения разных тканей данным токсином, включая поражение всех внутренних органов и энцефалопатию. На данной модели полипренолы обладают выраженным защитным (нейропротекторным) и нормализующим (антитоксическим) действием, причем два последних эффекта проявляются более ярко при введении низких и средних доз полипренолов (2,2-4,3 мг/кг). Убедительным доказательством центрального действия полипренолов является устранение ими дисбаланса в обмене дофамина и серотонина в эмоциогенных структурах мозга, вызванного  $CCl_4$ . Методический уровень исследования, как и степень доказательности весьма высоки и не вызывают сомнений.

### **Научно-практическое значение работы**

Работа В.А. Лебедева изначально направлена на практическую применимость результатов в области экспериментальной и клинической фармакологии. В частности, автором получены новые данные о системных нейропротекторных, гепатопротекторных, антитоксических и эмоциогенных свойствах полипренолсодержащих препаратов, применяемых в сравнительно малых дозах (от 2,2-4,3 мг/кг и выше). Это позволяет пересмотреть в том числе и инструкцию по применению разрешенного в клинической медицине препарата ропрена, позиционируемого исключительно как гепатопротектор, в сторону занижения используемых доз. Диссертант убедительно доказывает, что

полипrenoлы нормализуют показатели крови, устраняют признаки белковой и жировой дистрофии печени, а также обмен моноаминов в головном мозге при введении токсических доз  $\text{CCl}_4$  (соответствует  $\text{LD}_{50}$ ). Такое плеiotропное действие полипrenoлов открывает новые возможности их применения в терапии и неврологии. Работа вносит значительный вклад в проблему разработки и изучения новых нейропротекторов природного происхождения.

### **Вопросы по диссертации**

В ходе оппонирования интересной по сути и представлению диссертационной работы возник ряд вопросов, на которые хотелось бы получить ответы и обсудить их. В частности:

1. Не совсем ясны посылки выбора сравнительно низких доз полипrenoлов для исследования, если автор утверждает, что в качестве гепатопротектора они применяются в сравнительно высоких дозах (порядка 100 мг). Как тогда разграничить эффекты центральные и периферические, по каким принципам или показаниям? Просьба пояснить более подробно.
2. Работа выполнена в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. По видимому, при ее планировании предусматривалось какое-то военномедицинское значение исследования. В чем оно? Просьба пояснить.
3. В качестве препарата сравнения использован адеметеонин (гептрал). Чем автор руководствовался при выборе применяемых доз этого препарата сравнения (300 мг/кг)? И почему, по мнению автора, адеметеонин даже в больших дозах не проявил выраженных центральных эффектов, хотя в клинике о нем складывается благоприятное впечатление и как о гепатопротекторе, и как об антидепрессанте?
4. Еще раз прошу четко сформулировать молекулярные и системные механизмы действия полипrenoлов.
5. В качестве замечания нужно отметить перегруженность диссертации многостолбиковыми рисунками, встречающиеся повторы по ходу изложения содержания, избыточную обстоятельность описания отдельных показателей.

Сформулированные вопросы и сделанные замечания ни в кой мере не снижают ценности исследования В.А. Лебедева.

Несомненно, что полученные в диссертационной работе данные должны быть использованы в работах научно-исследовательских институтов и учреждений, занимающихся проблемами разработки и изучения нейропротекторов и антитоксических средств.

### Заключение

На основании актуальности выбранной темы, большого фактического материала, научной новизны и практической значимости результатов исследования, возможности внедрения их в практику здравоохранения можно заключить, что диссертационная работа В.А. Лебедева на тему «Центральные эффекты полипиренолсодержащих препаратов», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора П.Д. Шабанова, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельным и законченным квалификационным исследованием, решающим актуальную научную задачу в области экспериментальной и клинической фармакологии нейропротекторов и антитоксических средств, что вносит существенный вклад в развитие фармакологии средств защиты человека от воздействий неблагоприятных факторов внешней среды. Работа В.А. Лебедева полностью отвечает всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а ее автор, Лебедев Виктор Андреевич, достоин присуждения искомой степени.

### Официальный оппонент по диссертации:

Профессор кафедры фармакологии  
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная  
химико-фармацевтическая академия» МЗ РФ  
доктор медицинских наук профессор



В.А.КРАУЗ

« 14 » мая 2014 года

Подпись руки Крауза В.А.  
удостоверяю 14.05.2014  
Начальник ОД Гавриш Ч.С.