

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук
профессора Родичкина Павла Васильевича
на диссертацию Лебедева Виктора Андреевича
«Центральные эффекты полипренолсодержащих препаратов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования. Поиск лекарственных средств, повышающих резистентность организма человека к действию неблагоприятных факторов окружающей среды, является одной из важнейших задач экспериментальной и клинической фармакологии. В этой связи представляют интерес препараты актопротекторного типа, повышающие физическую и умственную работоспособность в осложненных условиях среды, способствующих детоксикации при воздействии разных бытовых и промышленных токсикантов, наконец, оптимизирующих энергетику основных органов в чрезвычайных условиях. В последние годы в этой области начались активные экспериментальные и клинические исследования природных соединений на основе женьшеня, лимонника, элеутерококка и других адаптогенов. Немалый интерес представляют и другие природные агенты, к которым относятся и полипренолы растительного происхождения. Хотя их молекулярный механизм был установлен еще в 1985 году, в клиническую практику они активно не пошли из-за трудностей технологического получения. Последние были преодолены стараниями наших земляков, ученых из Санкт-Петербургской лесотехнической академии. Это позволило внедрить некоторые из полипренолов, в частности, ропрен, в практику здравоохранения в качестве гепатопротекторного средства. В то же время следует констатировать, что абсолютно не изучены дозозависимые характеристики этих линейных полимеров, возможности их использования при невропсихических заболеваниях, поскольку препараты представляют собой смесь из полипренолов разной длины, суще-

ственно отличающихся друг от друга составом и концентрацией отдельных изопреновых единиц. Это несколько усложняет процедуру стандартизации потенциальных лекарственных препаратов. Вместе с тем, раз существует процедура получения стандартной лекарственной субстанции на основе полипренолов, то можно использовать и разные концентрации этой субстанции. Однако вопрос об этом не ставился, что довольно странно. Видимо вследствие этих предпосылок диссертант и выделил направление исследований, связанное с изучением разных концентраций полипренолов в эксперименте и оценке их центральных эффектов. Исходя из этого, следует заключить, что избранная автором тема диссертационной работы актуальна, своевременна и имеет высокую научно-практическую значимость.

Научная новизна. Работа В.А. Лебедева относится к разряду фундаментальных исследований. В ней описаны подходы к созданию лекарственных средств на основе использования разных концентраций полипренолов (разных доз полипренолов), доказательству их фармакологической активности и изучению молекулярных механизмов действия полипренолов на центральную нервную систему (ЦНС) животных (крыс). Автор убедительно доказывает, что полипренолы в широком диапазоне доз (от 2,2 до 11,6 мг/кг) обладают умеренными психоактивирующими свойствами, антидепрессантной активностью, способностью изменять подкрепляющие свойства головного мозга. Указанные особенности действия полипренолов на ЦНС связаны, по-видимому, с изменением обмена моноаминов, в частности дофамина, в головном мозге. Автор выделяет два аспекта действия полипренолов на организм: первое связано с эффектами на эмоциональную сферу (депрессивность, подкрепление), второе – с двигательными эффектами препаратов (в основном, нормализация разных видов двигательной активности, сниженной вследствие токсических воздействий на мозг). Автор увязывает эти эффекты с влиянием полипренолов на активность мезолимбической (прилежащее ядро) и nigrostriatной (стриатум) дофаминергических систем у крыс с

подострым гепатозом и токсической энцефалопатией. Препарат сравнения адеметионин (гептрал) таким действием в опытах автора не обладал. На основании этого автор делает вывод, что полипrenoлы могут рассматриваться как перспективные современные средства с выраженным центральным психоактивирующим действием и способностью защищать печень и другие внутренние органы от действия токсикантов типа четыреххлористого углерода.

Работа выполнена с соблюдением принципов доказательности и с этих позиций заслуживает положительной оценки.

Практическая значимость работы. Результатом проведенных диссертантом исследований стало выявление способности полипrenoлов, используемых в довольно широком диапазоне доз (от 2,2 до 13,4 мг/кг), защищать организм животных от токсического действия ядов типа четыреххлористого углерода. Диссертант рассматривает этот токсикант как универсальный яд, поражающий внутренние органы (печень, поджелудочная железа, система крови) и ЦНС (энцефалопатия). Если использовать высокие дозы токсиканта (в исследованиях автора – это ЛД₅₀), то полипrenoлы в малых дозах (2,2-4,3 мг/кг) проявляют в основном центральное действие, нормализуя поведение и систему подкрепления у экспериментальных животных, нарушенную действием токсиканта. С увеличением дозы (выше 5 мг/кг) действие полипrenoлов меняется: начинает преобладать действие на паренхиматозные органы (печень) и систему крови. Такой дифференцированный подход позволяет направленно использовать полипrenoлы для разных целей в медицинской практике. Безусловно, работа вносит существенный вклад в проблему повышения адаптационных возможностей при действии токсикантов.

Структура диссертации. Диссертация построена по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, главы собственных экспериментальных исследований, включающей 2 раздела, обсуждения полученных результатов, выводов, науч-

но-практических рекомендаций и списка литературы, включающего 158 источников (62 отечественных и 96 иностранных авторов).

Работа изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц и 32 рисунка.

Во **введении** (стр. 5-12) автор обосновывает актуальность темы с точки зрения необходимости изучения препаратов на основе полипrenoлов, уточнения молекулярных и системных механизмов их действия, внедрения подобных препаратов в практику здравоохранения.

Цель и задачи работы сформулированы четко, конкретно и емко. Задачи исследования логически и обоснованно вытекают из цели работы.

Обзор литературы написан лаконично (стр. 13-39) с привлечением и анализом данных большого количества источников литературы. Автор сосредоточил свое внимание на изучении функций полипrenoлов в природе и организме млекопитающих, в частности. Приведены схемы и рисунки, поясняющие ключевые моменты в действии полипrenoлов на организм. Приведен обширный материал по изучению полипrenoлов при разных видах врожденной и приобретенной патологии у человека.

Для решения задач, поставленных в диссертационной работе, использованы **современные методы исследований** – фармакологические, биохимические, патофизиологические, гистологические (стр. 40-58). Их выбор вполне оправдан.

Собственные исследования представляют большую по объему, хорошо спланированную и выполненную на современном методическом уровне экспериментальную работу (глава 3, стр. 59-97). Результаты собственных исследований автора показывают, что цель и задачи, поставленные в данном исследовании, выполнены полностью. Основным результатом исследования является доказательство центрального действия полипrenoлов, применяемых в широком диапазоне доз (от 2,2 до 13,4 мг/кг с шагом в 2-3 мг/кг), изучение их влияния на поведение, состояние внутренних органов (печень, система

крови) и обмен моноаминов в головном мозге экспериментальных животных. Исследование выполнено с использованием препарата сравнения (адеметионин) и нескольких контролей, что позволяет доказательно обосновывать полученные результаты.

Обсуждение результатов (стр. 98-119) охватывает практически все полученные результаты. Автор умело апеллирует к литературным источникам, логично сопоставляя собственные и полученные другими исследователями данные. Ссылки на литературные источники в обсуждении и обзоре литературы повторяются лишь частично, что подчеркивает творческую инициативу автора по правильному выбору их нужного количества для обсуждения.

Выводы являются логическим следствием анализа проведенных исследований и полностью отражают полученные данные. На основании полученных результатов автор формулирует конкретные **рекомендации**.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в **4 статьях и 4 тезисах автора**, 3 статьи из них опубликованы в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК.

Диссертационная работа хорошо оформлена, документирована и отредактирована. **Автореферат** полностью соответствует содержанию диссертации.

Положительной стороной 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.

Вопросы и замечания. В ходе изучения диссертационной работы В.А. Лебедева, интересной по сути и фундаментальной по содержанию, возник ряд вопросов, носящих дискуссионный характер.

1. Каково место ропрена, как растительного гепатопротектора, среди других гепатопротекторов? Насколько гепатопротекторы вообще могут проявлять центральное действие? Просьба привести примеры.

2. Действие полипrenoлов на обмен моноаминов сходно с действием классических антидепрессантов типа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Видит ли автор перспективу использования полипrenoлов как антидепрессантов? Какое место тогда они могут занять, ведь растительных антидепрессантов практически нет?

3. Вопрос по методике моделирования токсического гепатоза и энцефалопатии введением четыреххлористого углерода: при всех ли формах моделирования гепатоза с помощью четыреххлористого углерода развивается энцефалопатия? Раньше мы никогда не обращали внимания на этот факт. Просьба более обстоятельно пояснить данные результаты.

4. В качестве замечания следует указать наличие большого количества сокращений, не всегда расшифрованных или расшифрованных где-то по тексту. Это затрудняет восприятие материала.

В целом же работа производит благоприятное впечатление, а вопросы и замечания не затрагивают ее сути. Несомненно, что полученные в диссертационной работе данные могут и должны быть использованы, прежде всего, в работах научно-исследовательских институтов фармакологического профиля.

Общее заключение по диссертации

Диссертационная работа В.А. Лебедева на тему «Центральные эффекты полипrenoлсодержащих препаратов», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора П.Д. Шабанова и представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельным законченным квалификационным исследованием, совокупность положений которого можно оценить как решение актуальной научной задачи, связанной с изучением центральных эффектов полипrenoлов и выяснением их молекулярных и системных механизмов, что имеет важное значение для

экспериментальной и клинической фармакологии. Конкретный вклад автора заключается в доказательстве психоактивирующих, антидепрессантных и нейропротекторных свойств полипренолов, проявляемых в широком диапазоне доз. Современный дизайн исследования, адекватные подходы и методы его исполнения, реально большой объем полученных данных, их научная трактовка, эффективное использование статистических методов анализа, наряду с высокой актуальностью и новизной решаемой проблемы, позволяют сделать вывод, что диссертационная работа В.А. Лебедева отвечает всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от от 24.09.2013 г. №842, а ее автор Лебедев Виктор Андреевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Профессор кафедры теории и методики
физической культуры
Российского государственного
педагогического университета им. А.И. Герцена
доктор медицинских наук профессор

П.В.Родичкин



РГПУ им. А.И. Герцена

подпись

удостоверяю « 22 » МАЙ 2014 200 г.

Отдел персонала

управления кадров и социальной работы

Ведущий документовед
отдела персонала

А.С. Ильина