

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и международному сотрудничеству
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министрства здравоохранения РФ
Доктор медицинских наук



А.В. СИЛИН

14 мая 2014 г.

ОГЗЫВ

ведущей организации ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ
о научно-практической ценности диссертации
ЛЕБЕДЕВА Виктора Андреевича на тему:
«Центральные эффекты полипренолсодержащих препаратов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Диссертационная работа В.А.ЛЕБЕДЕВА посвящена решению одной из актуальных проблем медико-биологической науки – поиску и изучению новых нейропротекторов растительного происхождения. Это направление реализуется двумя путями: первый из них связан с обнаружением отдельных растительных средств и изучением их механизма действия (например, лекарственных форм из эхинацеи пурпурной, жень-шеня, элеутерококка, заманихи, родиолы розовой и т.д.), второй – с выделением действующих компонентов из растительных средств, которые могут рассматриваться уже как «очищенные» действующие начала. Последний подход более оправдан с позиций современной фармакологии, которая требует идентификации не только химической структуры препарата, но и конкретных фармакологических мишеней в виде рецепторов, ферментов, метаболических реакций и прочее. Несмотря на успехи последних лет, связанные с разработкой и применением нейропротекторов в ме-

дицине (главным образом, в восстановительной и реабилитационной медицине), поиск таких протекторов продолжается. Типичным примером подобных разработок и являются полипренолы (линейные полимеры, получаемые из хвои), изучению которых и посвящено исследование В.А. ЛЕБЕДЕВА. Выбор диссертанта следует признать похвальным в связи с высокой актуальностью проблемы и ориентированностью на практическое применение. Это подкрепляется различными современными экспериментальными подходами к решению поставленных цели и задач исследования, многочисленными экспериментами и значительным объемом самого диссертационного исследования. Работа В.А. ЛЕБЕДЕВА по своей сути представляет фундаментальный труд, направленный на решение важнейших фармакологических и практических медико-биологических задач. Такое сочетание – фундаментальность и практическая применимость – делает диссертационное исследование В.А. ЛЕБЕДЕВА не только актуальной, но и высоко практически значимой.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, где традиционно приоритет исследований принадлежит фундаментальным проблемам биологии и медицины, ориентированным преимущественно на экстремальную и военную медицину.

ОБОСНОВАННОСТЬ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целью исследования диссертанта был изучение поведенческих, антитоксических и нейропротекторных эффектов полипренолов у крыс. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (4). Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных физиологических, фармакологических, биохимических, патофизиологических и клинко-лабораторных методов исследования. Среди них поведенческие тесты («открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт, ротационный тест, «чужак-

резидент», тест Порсолта, самостимуляция латерального гипоталамуса), моделирование подострого гепатоза с энцефалопатией введением CCl_4 с последующей оценкой гепато- и нейропротекторных эффектов полипrenoлов в сравнении с адеметионином на основании поведенческих тестов, биохимии крови, морфологических изменений в печени и нарушений обмена моноаминов (дофамина и серотонина) в головном мозге, фармакологический анализ с использованием нескольких (4-5) доз полипrenoлов. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. В частности, доказано, что полипrenoлы в диапазоне доз от 4,3 до 13,4 мг/кг при их курсовом введении (5-7 дней) умеренно активируют двигательную активность, проявляют анксиогенное действие, 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 широком диапазоне доз от 2,2 до 11,6 мг/кг нормализуют двигательную и исследовательскую активность, а также эмоциональность крыс, проявляют умеренное антиагрессивное действие, при этом препарат сравнения адеметионин 300 мг/кг такого действия не оказывает. Важными являются полученные данные, что полипrenoлы в изученном диапазоне доз, так же, как и препарат сравнения адеметионин, нормализуют показатели крови, нарушенные введением CCl_4 , и восстанавливают нормальную морфологическую структуру печени при токсическом подостром гепатозе (антитоксическое действие). Эффекты полипrenoлов 11,6 мг/кг и адеметионина 300 мг/кг приблизительно равны. Автор заключает, что полипrenoлы в исследованном диапазоне доз от 2,2 до 11,6 мг/кг ока-

зывает центральное психоактивирующее действие, в основе которого лежит его влияние на активность дофаминергических систем головного мозга. Это выявляется в модели подострого гепатоза с токсической энцефалопатией, когда полипrenoлы повышают активность мезолимбической (прилежащее ядро) и нигростриатной (стриатум) дофаминергических систем. Адеметионин таким действием не обладает. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленный большой объем экспериментальных данных (опыты выполнены на 306 крысах Вистар), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде таблиц и рисунков, обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Диссертант описывает в работе оригинальные данные по изучению системных эффектов полипrenoлсодержащих препаратов и интимных механизмах их действия. Свое основное внимание диссертант сосредоточил на изучении поведенческого спектра эффектов полипrenoлов и выяснении их нейропротекторных свойств в модели экспериментального токсического поражения головного мозга. Показано, что полипrenoлы в широком диапазоне доз (2,2-4,3-11,6 мг/кг) обладают умеренными психоактивирующими свойствами, антидепрессантной активностью, способностью изменять подкрепляющие свойства головного мозга. Автор полагает, что указанные особенности действия полипrenoлов на ЦНС связаны, по-видимому, с изменением обмена моноаминов, в частности дофамина, в головном мозге. В действии полипrenoлов можно выде-

лить, по крайней мере, два направления: первое связано с эффектами на эмоциональную сферу (депрессивность, подкрепление), второе – с двигательными эффектами препарата (в основном, нормализация разных видов двигательной активности, сниженной вследствие токсических воздействий на мозг). Традиционно эти виды фармакологической активности связывают с влиянием на нейромедиаторные системы мозга. Действительно, подтверждает автор, полипренолы, применяемые в сравнительно низких дозах (2,2-4,3 мг/кг) повышают активность мезолимбической (прилежащее ядро) и нигростриатной (стриатум) дофаминергических систем у крыс с подострым гепатозом и токсической энцефалопатией. Важно отметить, что этот эффект не связан с гепатопротекторными свойствами полипренолов. Данное положение подтверждается фактом, что гепатопротектор адеметионин (гептрал) таким действием не обладает. Наконец, автор заключает, что полипренолы можно отнести к перспективным современным средствам с выраженным центральным психоактивирующим действием и способностью защищать печень и другие внутренние органы от действия токсикантов типа четыреххлористого углерода.

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной науки (фармакологии) и медицины.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Теоретическое значение диссертационной работы В.А. ЛЕБЕДЕВА следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности, нацеленной на разработку конкретных медико-биологических задач. В частности, в результате проведенных исследований получены новые данные о системных нейропротекторных, гепатопротекторных, антитоксических и эмоциогенных свойствах полипренолсодержащих препаратов, в частности, малых доз ропрена. В модельных опытах на крысах, у которых воспроизводили подострый гепатоз введением четыреххлористого угле-

рода доказано, что полипrenoлы в диапазоне доз от 2,2 до 11,6 мг/кг оказывает нормализующее действие на двигательную и исследовательскую активность, а также эмоциональность крыс, нарушенную CCl_4 . Препарат сравнения адеметионин (гептрал 300 мг/кг) такого действия не оказывает. Полипrenoлы проявляют умеренное антиагрессивное действие, превышающее таковое для адеметионина, включая высокую степень защиты (защитного поведения) у экспериментальных животных. Полипrenoлы нормализуют показатели крови, нарушенные введением CCl_4 . Гепатопротекторное действие полипrenoлов заключается в нормализации морфологического повреждения печени при экспериментальном гепатозе (белковой и жировой дистрофии), вызванном CCl_4 . Максимальный гепатопротекторный эффект регистрируется при введении ропрена в дозе 11,6 мг/кг и гептрала в дозе 300 мг/кг (данные сопоставимы статистически). В противоположность адеметионину полипrenoлы в диапазоне доз от 2,2 до 11,6 мг/кг оказывают умеренное психоактивирующее действие, в основе которого лежит их влияние на активность дофаминергических систем головного мозга: у крыс с подострым гепатозом и токсической энцефалопатией полипrenoлы повышают активность мезолимбической (прилежащее ядро) и нигростриатной (стриатум) дофаминергических систем, тогда как адеметионин таким действием не обладает. В целом продемонстрирована фармакологическая близость гепатопротекторных эффектов полипrenoлов (особенно в дозе 11,6 мг/кг) и адеметионина, но принципиальное отличие в их центральных эффектах. Изучение этих и родственных с ними вопросов во многом может приблизить нас к пониманию механизмов действия полипrenoлсодержащих препаратов и к разработке конкретных рекомендаций по их использованию в неврологической практике. Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое значение для фармакологии, клинической фармакологии и общей медицинской практики.

Результаты исследований В.А. ЛЕБЕДЕВА могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Московском государст-

венном медицинском университете им. И.М.Сеченова МЗ РФ, Российском государственном медицинском университете МЗ РФ, Университете дружбы народов, НИИ фармакологии РАМН, НИИ Института военной медицины МО РФ (Москва), Институте токсикологии МЗ РФ (Санкт-Петербург), Институте экспериментальной медицины СЗО РАМН, Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Смоленской государственной медицинской академии МЗ РФ, физиологических учреждениях Российской академии наук, медицинских и биологических факультетах университетов (курс «психотропные средства», «нейропротекторы», «фитотерапия»), для фармакологов, клинических фармакологов, физиологов, патофизиологов и интернистов.

СТРУКТУРА И ОФОРМЛЕНИЕ РАБОТЫ

Работа изложена на 142 страницах машинописи, иллюстрирована 32 рисунками и 9 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение (8 стр.), обзор литературы (26 стр.), главу материалов и методов исследования (19 стр.), главу собственных исследований (39 стр.), обсуждение полученных результатов (22 стр.), выводы (2 стр.), практические рекомендации (1 стр.) список использованной литературы (16 стр.). Литературный указатель включает 158 ссылок (62 отечественных и 96 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

СТАТИСТИКА

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Использованные статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 8 работ (из них 3 публикации в рецензируемых ВАК журналах и 5 работ в сборниках тезисов). Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

АВТОРЕФЕРАТ

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

ВЫВОДЫ

Диссертация содержит 8 выводов и 3 положения научно-практических рекомендаций. Все выводы обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. 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.

ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако в ходе прочтения диссертации В.А. ЛЕБЕДЕВА возник ряд мелких замечаний и вопросов, носящих уточняющий характер.

1. Просьба уточнить, объектом исследования являлся раствор ропрена или раствор полипренолов? В методике написано, что использовали стандартизованный раствор полипренолов. Но ведь из него и получают ропрен. Так с чем же работал диссертант? Это важно для планирования дальнейших исследований.
2. Как автор видит практическое использование результатов исследований, имея ввиду назначение полипренольных препаратов при патологии ЦНС?

При какой патологии преимущественно (токсическое, травматическое, сосудистое поражение мозга)?

3. Можно ли полипrenoлы использовать в качестве потенциальных антидепрессантов? Почему? На что (на какие препараты) они похожи? Просьба объяснить более детально.

Все приведенные вопросы не меняют сути работы, а носят дискуссионный характер. В целом работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация В.А. ЛЕБЕДЕВА на тему «Центральные эффекты полипrenoлсодержащих препаратов», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи, связанной с изучением фармакологических эффектов и механизма действия полипренолов, что имеет существенное значение для экспериментальной и клинической фармакологии. Оценивая работу в целом, следует отметить, что ее актуальность, научная новизна, объем, глубина проведенных исследований, современное методическое обеспечение работы, эффективное использование статистических методов анализа, достоверность полученных фактических данных, практическая значимость результатов, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах, их научная трактовка, позволяют заключить, что научная работа В.А. ЛЕБЕДЕВА отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, а ее автор ЛЕБЕДЕВ Виктор Андреевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата био-

логических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и обсужден на заседании кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ 15 мая 2014 г., протокол № 05/2014.

И.о. заведующего кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И.Мечникова» МЗ РФ
кандидат медицинских наук доцент *Г.Я. Лапкина* Г.Я. Лапкина

15 мая 2014 года

