

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТНОЙ КОМИССИИ

**Диссертационного совета Д 001.022.03 в ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН
о диссертационной работе Лебедева Виктора Андреевича на соискание
учёной степени кандидата биологических наук, выполненной на тему:**

«Центральные эффекты полипренолсодержащих препаратов»

**по специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая
фармакология».**

Представленная Лебедевым Виктором Андреевичем диссертация посвящена одной из актуальных проблем фармакологии - поиску новых нейропротекторов, в том числе растительного происхождения. К их числу может быть отнесен и ропрен, получаемый из нейтральной части хвои сосны и ели. И хотя ропрен зарегистрирован и позиционирован, прежде всего, как гепатопротектор, у него обнаружены нейропротекторные свойства при ишемии и токсическом поражении головного мозга (Шабанов П.Д., Султанов В.С., 2012). Ропрен представляет собой смесь полипренолов, природных линейных полимеров, содержащих 8-18 изопреновых единиц. Препарат разрешен к практическому применению (регистрационный номер ЛСР-001521/07) производства ОАО «Фармацевтическая фабрика», Санкт-Петербург, рассматривается как концентрат полипренолов (с содержанием суммы полипренолов 95%), он рекомендован в качестве гепатопротекторного средства растительного происхождения (Код АТХ05ВА). Показаниями к применению ропрена являются жировая дистрофия печени различной этиологии, гепатит, цирроз печени (в комплексном лечении), токсические поражения печени (алкогольные, наркотические, лекарственные). Использование ропрена стимулирует репаративно-регенерационные процессы в печени, восстанавливает нарушенный гомеостаз, выводит токсины, способствует повышению активности антиоксидантной системы организма. Наряду с этим отмечено стимулирующее действие ропрена на уровень неспецифической

резистентности организма (нейтрофильного и моноцитарного звена). В ходе лечения больных с патологией печени было установлено, что ропрен обладает еще иммуномодулирующим действием, оказывает нормализующее влияние на измененный статус организма, особенно на клеточное звено иммунитета, о чем свидетельствует повышение активных Т-лимфоцитов и индекса $T_{\text{хелперы}}/T_{\text{супрессоры}}$. Применение ропрена снижает уровень аллергической напряженности организма, что подтверждается снижением циркулирующих иммунных комплексов и эозинофилов крови (Свидерский В.Л. и др., 2006). Вместе с тем, ропрен – это высококонцентрированный препарат полипrenoлов, применяемый как гепатопротектор в достаточно высоких дозах. Имеются сведения, что малые дозы полипrenoлов могут проявлять и нейропротекторную активность, особенно при хронических ишемических повреждениях головного мозга (Свидерский В.Л. и др., 2007).

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена недостаточной разработанностью исследований центральных эффектов ропрена и вообще полипrenoлов. Более того, нет точных сведений о мишенях и интимных механизмах действия полипrenoлов на центральную нервную систему (ЦНС) и высшие функции мозга. Не изучено влияние полипrenoлов на нейромедиаторные процессы в клетках головного мозга, по-видимому, во многом определяющих психоактивирующее действие препарата.

Научная новизна. Отсутствие четких представлений о системных эффектах полипренолсодержащих препаратов и интимных механизмах их действия позволили автору сосредоточить основное внимание на изучении поведенческого спектра эффектов ропрена и выяснении его нейропротекторных свойств в модели экспериментального токсического поражения головного мозга. Показано, что полипренолы в широком диапазоне доз (2,2-4,3-11,6 мг/кг) обладают умеренными психоактивирующими свойствами, антидепрессантной активностью, способностью изменять подкрепляющие свойства головного мозга.

Указанные особенности действия полипrenoлов на ЦНС связаны, по-видимому, с изменением обмена моноаминов, в частности дофамина, в головном мозге. В действии препарата можно выделить, 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, полипrenoлы, применяемые в сравнительно низких дозах (2,2-4,3 мг/кг) повышают активность мезолимбической (прилежащее ядро) и nigrostriatной (стриатум) дофаминергических систем у крыс с подострым гепатозом и токсической энцефалопатией. Этот эффект не связан с гепатопротекторными свойствами полипrenoлов. Данное положение подтверждается фактом, что гепатопротектор адеметионин (гептрал) таким действием не обладает. Сказанное позволяет отнести полипrenoлы к перспективным современным средствам с выраженным центральным психоактивирующим действием и способностью защищать печень и другие внутренние органы от действия токсикантов типа четыреххлористого углерода.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений. Степень достоверности определяется большим количеством экспериментальных животных (306 крыс), рандомизацией и формированием групп сравнения и активного контроля, адекватными поведенческими, токсикологическими, морфологическими, биохимическими и фармакологическими методами исследования, длительными сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки.

Материалы, вошедшие в диссертацию, доложены на научной конференции Российской ассоциации психонейроэндокринологии (Санкт-Петербург, 2010), международных конференциях «Актуальные проблемы

химии природных соединений» (Ташкент, 2010) и «Новые технологии в медицине и экспериментальной биологии» (Рио-де-Жанейро, 2011), 4-ом съезде фармакологов России (Казань, 2012). По теме диссертации опубликованы 4 статьи (3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ) и 4 тезиса. Апробация диссертации прошла на совместном заседании кафедры фармакологии и НИО обитаемости НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова.

Выводы корректны и соответствуют представленным результатам. В целом диссертационное исследование В. А. Лебедева соответствует специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология»

(биологические науки). В работах, опубликованных соискателем, материалы диссертации изложены полностью. В диссертации соискатель ссылается на авторов отдельных результатов. При использовании в диссертации результатов научных работ, выполненных соискателем в соавторстве, соискатель ученой степени отмечает в диссертации это обстоятельство. В работе не содержится заимствований из других печатных источников.

Работа В. А. Лебедева на соискание учёной степени кандидата биологических наук выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБВОУ ВПО ВМА МО РФ) при научном руководстве начальника кафедры фармакологии д. м. н., проф. П. Д. Шабанова. Работа может быть представлена к открытой публичной защите, так как не содержит секретных данных и сведений для служебного пользования, а основные результаты диссертационной работы уже опубликованы в открытой печати.

Заключение

Экспертная комиссия сделала заключение, что диссертационная работа В. А. Лебедева «Центральные эффекты полипренолсодержащих препаратов»

соответствует профилю диссертационного совета Д 001.022.03. и может быть представлена к открытой защите по специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология».

Экспертная комиссия предлагает по рассматриваемой диссертации назначить *ведущую организацию* — **Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО «СЗГМУ» МЗ РФ)** (ректор — доктор медицинских наук, Хурцелава Отари Гивиевич,).

ГБОУ ВПО «СЗГМУ» МЗ РФ является одним из ведущих в стране научным учреждением по проблемам фундаментальной медицины, в т. ч. в области фармакологии.

В качестве *официальных оппонентов* комиссия предлагает назначить:
- **Крауза Владислава Алексеевича** — профессора, доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология», профессора кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России.

В. А. Крауз — один из ведущих специалистов в области нейрофармакологии.

Публикации, относящиеся к проблеме рассматриваемой диссертации:

1. Fedotova Yu.O., Krauz V.A., Papkovskaya A.A. The effect of dry cleared extract from licorice roots on the learning of ovariectomized rats.// Pharmaceutical Chemistry Journal. —2005. — Т. 39, № 8. —С. 422-424.
2. Абышев А.З., Крауз В.А., Ивкин Д.Ю. //Антиаритмическое средство на основе 4-метил-7,7-этилендиокси-2н-1-добензопиран-2,2-диона. — 2010— Патент на изобретение. — RUS 2427368 05.03.

3. Крауз В.А., Федотова Ю.О., Жохова Е.В., Рыжова О.В. Анксиолитический эффект извлечений из надземной части *chamaenerium angustifolium* (onagraceae) // Растительные ресурсы. — 2007. — Т. 43. № 3. — С. 116-121.
4. Федотова Ю.О., Крауз В.А., Папковская А.А. Влияние сухого очищенного экстракта корней солодки голой на обучение овариоэктомированных крыс. // Химико-фармацевтический журнал. — 2005. — Т. 39. № 8. — С. 27-29.
5. Крауз В.А., Абышев А.З., Ивкин Д.Ю., Лужанин В.Г. Оценка антиаритмического действия новых комбинированных гетероциклических соединений, их эффективности и безопасности. // Профилактическая и клиническая медицина. — 2009. — № 4. — С. 154-156.

- Родичкина Павла Васильевича, профессора, доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология», профессора кафедры организации и методики физической культуры ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» Министерства образования и науки РФ,

П. В. Родичкин — известный специалист в области фармакологии адаптогенов, антигипоксантов и хондропротекторов.

Публикации, относящиеся к проблеме рассматриваемой диссертации:

1. Родичкин П.В. Регуляция моторных функций у спортсменов высокого класса и ее оптимизация с помощью адаптогенов, антигипоксантов и гипербарической оксигенации // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2004
2. Голуб Я.В., Голуб И.В., Алексеев А.М., Родичкин П.В., Досманов Е.А., Комина Г.Н. Взаимообусловленность морфофункционального профиля человека и эффективности насосной функции правого желудочка

сердца // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. –
Т. 1. –С. 131-139.

3. Шаламанов Н.С., Родичкин П.В. Хондропротекторы в спортивной
практике //Теория и практика физической культуры. –2011. – № 8. С.
46.

4. Родичкин П.В., Шаламанов Н.С. Клиническая фармакология
хондропротекторов. //Обзоры по клинической фармакологии и
лекарственной терапии. –2012. –Т. 10. № 3. –С. 18-27.

Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета Д 001.022.03:

Доктор медицинских наук Лосев Н.А.
профессор, з. д. н.

Члены экспертной комиссии Диссертационного совета Д 001.022.03:

Доктор биологических наук Зарубина И.В.
профессор

Доктор медицинских наук Цикунов С. Г.
профессор

