

ОТЗЫВ

официального оппонента Григорьева Владимира Викторовича на диссертацию Сухоруковой Наталии Альбертовны «Изучение эффектов и механизма действия ноотропных препаратов на трансляционной модели синдрома дефицита внимания», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования определяется все более возрастающей социально-экономической значимостью синдрома дефицита внимания (СДВ), связанной с проблемами социальной адаптации, обучения, трудовой деятельности, возникающими при данном расстройстве. Распространенность подтипов СДВ с комбинацией симптомов невнимательности, импульсивности и двигательной расторможенности, может варьировать от 10 до 25 % как среди пациентов детского, так и взрослого возраста. Как многофакторное заболевание, возникающее при взаимодействии генотипа, фенотипа и окружающей среды, СДВ характеризуется широким спектром нарушений на нейрофизиологическом и биохимическом уровнях организации биологических процессов. Комплексный характер данной патологии определяет подходы помощи при СДВ, в том числе и соответствующий выбор фармакотерапии при лечении. Безопасность лекарственных средств играет важную роль при их продолжительном приеме, требуемом при СДВ, а также в случаях сочетанных с ним заболеваний (эпилепсии, депрессии, тревожных расстройств и других). В настоящее время поиск новых фармакологических препаратов, обладающих избирательностью, меньшей выраженностью побочных эффектов и большей эффективностью воздействия на звенья патологических механизмов дефицита внимания, является перспективной научной задачей.

В связи с вышеизложенным работа Сухоруковой Н.А., посвященная изучению эффектов и механизмов действия ноотропных препаратов при коррекции дефицита внимания с использованием новой трансляционной модели дефицита внимания, безусловно, актуальна.

Научная новизна

Научная новизна представляемой работы заключается в разработке и валидации животной модели СДВ с малой инвазивностью, соответствующей требованиям, предъявляемым к экспериментальным моделям дефицита внимания. В современной фармакологии животные модели продолжают оставаться обязательным этапом при изучении лекарственных средств и оценке их эффектов. Необходимыми свойствами экспериментальной модели являются различные типы валидности, определяющие возможность ее использования для корректного моделирования соответствующей патологии. К таким свойствам относятся сходство патогенетических механизмов, наблюдаемых в рамках используемой модели, и изучаемого заболевания (construct validity), эффективность действия эталонных препаратов сравнения, уже применяемых в клинике (predictive validity) и общность клинической картины патологии и симптомов у подопытных животных в эксперименте (face validity). На сегодняшний день большинство животных моделей СДВ, сочетающих в той или иной степени указанные типы валидности, являются достаточно трудоемкими в исполнении для исследователей, а также имеют высокую себестоимость. Кроме того, применение стратегии повреждения компетентных структур ЦНС, отвечающих за поддержание функции внимания, направленной селекции и методов регуляции экспрессии генов различных звеньев нейромедиаторных систем у лабораторных животных, являются высокоинвазивными.

Результаты поведенческих экспериментов, приведенные в соответствующей главе диссертации, свидетельствуют об успешной валидации предложенной модели СДВ – поведенческого теста «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) и аутбредных мышей CD-1.

У субпопуляций грызунов, выделенных в общей гетерогенной выборке и обладающих различной фенотипической устойчивостью внимания в тесте ЗОКЛ, использованный препарат сравнения атомоксетина гидрохлорид (Статтера) корректировал нативный дефицит внимания с высокой степенью избирательности. Полученные автором результаты находятся в соответствии с ранее опубликованными работами по изучению эффектов атомоксетина и у других модельных животных с СДВ, в частности крыс SHR. Это позволяет рассматривать новую модель на основе теста ЗОКЛ и аутбредных мышей CD-1 как достаточную для изучения фармакологических эффектов препаратов, направленных на коррекцию экспериментального дефицита внимания.

Диссертантом были охарактеризованы особенности нейрорецепторного профиля и нейромедиаторного обмена в структурах мозга у обнаруженных фенотипов животных с различной устойчивостью внимания с использованием методов радиолигандного анализа *ex vivo*, и высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭХЖ). Полученные данные подтвердили общепризнанную на сегодняшний день гипотезу о ведущей роли дисфункции дофаминергической нейромедиаторной системы в патогенезе СДВ, и могут свидетельствовать о наличии конструктивной валидности для модели, предлагаемой в диссертационном исследовании. Кроме того, в работе отражены впервые полученные результаты об участии компонентов ГАМК- и глутаматергических нейромедиаторных систем в формировании СДВ, а именно, метаботропных ГАМКв- и mGluII-рецепторов.

Научно-практическая значимость работы

При оценке фармакологических эффектов препаратов автором было установлено, что все изученные ноотропы восстанавливали функцию внимания у животных с его исходным дефицитом до значений, сравнимых с результатами субпопуляции с нормальным уровнем внимания, или при введении препарата атомоксетина гидрохлорида. Для ноотропных

препаратов-лидеров разных групп (пирацетама, ГИЖ-290, пантогама, пантогама актив, фенибута и семакса) также была обнаружена избирательность их действия на показатели поведения животных в тесте ЗОКЛ. Изучаемые в диссертационной работе ноотропы, как и использованный препарат сравнения, корректировали дисбаланс в показателях метаболического оборота дофамина и различия в распределении дофаминовых D₂-рецепторов в областях префронтальной коры, наблюдаемые у контрольных животных с исходным дефицитом внимания. Данный факт не только указывает на катехоламинергический компонент в механизме действия атомоксетина, но и свидетельствует о наличии такового у ноотропных препаратов, как уже применяемых в клинике при данной патологии (пантогам, пантогам актив), так и находящихся в процессе изучения (фенибут, семакс, пирацетам). Рассматриваемые в работе лекарственные средства имеют различную химическую структуру и различные первичные нейрхимические мишени. Следовательно, наблюдаемое в экспериментах их корригирующее влияние на уровень внимания является поливалентным по своему механизму в отличие от психостимуляторов (производные амфетамина, метилфенидат). Таким образом, полученные данные не только расширяют представления о молекулярных коррелятах дефицита внимания, но и позволяют направить дальнейший поиск лекарственных средств для терапии СДВ в соответствии с концепцией «рецептор-мишень-препарат».

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертации

Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют цели и поставленным задачам и следуют из существа полученных результатов.

В опубликованных 21 работах, среди которых 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 статьи в журнале, входящем в РИНЦ, 10 тезисов в материалах российских конференций отражено основное содержание диссертации.

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы.

Содержание и оформление диссертации

Структура диссертации содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список цитируемой литературы, включающий 89 отечественных и 124 зарубежных источников. Работа изложена на 137 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 32 рисунками и 46 таблицами. Представленный обзор литературы посвящён обсуждению нейрофизиологии и нейрохимии СДВ, его моделированию и способам коррекции, прежде всего медикаментозной. В главе, посвященной материалам и методам, охарактеризованы экспериментальные подходы к выполнению задач диссертационного исследования, включающие в себя поведенческие тесты, радиолигандные методы анализа изучаемых в работе NMDA, дофаминовых D₁ и D₂, ГАМК_B и метаботропных глутаматных mGluII рецепторов, ВЭЖХ для определения содержания моноаминов и их метаболитов, статистические методы анализа.

Результаты экспериментальной части работы изложены подробно и последовательно. Заключение, посвященное обсуждению полученных результатов и их анализу на основании современной научной литературы, отражает в том числе и опубликованные ранее результаты оригинальных исследований, проведенных в лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Сформулированные в работе выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют задачам, основываются на достаточном объеме исследований и подробном анализе результатов.

Принципиальных замечаний у меня к диссертационному исследованию Н.А. Сухоруковой нет. Есть незначительные замечания по оформлению, которые совершенно не влияют на общую положительную оценку работы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сухоруковой Наталии Альбертовны «Изучение эффектов и механизма действия ноотропных препаратов на трансляционной модели синдрома дефицита внимания» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение новой актуальной научной задачи – разработку новой экспериментальной модели патологии внимания как оригинального инструмента в фармакологических исследованиях, а также оценку рационального использования ноотропов при коррекции данного заболевания в связи с их установленными механизмами действия, имеющей значение для фармакологии, клинической фармакологии.

Работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым действующим «Положением о порядке присуждения ученых степеней» к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Сухорукова Н.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология и клиническая фармакология.

Доктор биологических наук, заведующий лабораторией нейрорецепции Института физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук

Григорьев Владимир Викторович

«27» июне 2023 г.

Подпись В.В. Григорьева удостоверяю

Ученый секретарь ИФАВ РАН, к.х.н.

Т.Н. Великохатко

142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный пр.1, Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук. Тел: 8-906-727-07-43, e-mail: vv1950@gmail.com