

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Заваденко Николая Николаевича 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. Синдром дефицита внимания (СДВ) является значимой медико-биологической проблемой. Поведенческие отклонения, наблюдаемые при различных клинических формах дефицита внимания, обусловлены как нейрофизиологическими причинами – незрелостью регуляторных корковых структур головного мозга, так и дисбалансом в функционировании различных нейромедиаторных систем ЦНС, в первую очередь катехоламиновой. Данные патогенетические механизмы подтверждаются положительными терапевтическими результатами применения психостимуляторов и ингибиторов обратного захвата катехоламинов (амфетамины, метилфенидат, атомоксетина гидрохлорид), устраняющих нарушения в метаболизме и транспорте нейромедиаторов.

В то же время при доказанной клинической эффективности указанных групп лекарственных средств, их длительное использование при курсовом назначении сопряжено с выраженными побочными эффектами у пациентов либо имеет возрастные ограничения. В отечественной психиатрии, педиатрии и неврологии широкое применение ноотропов обосновано накопленным практическим опытом, их терапевтическим воздействием с менее выраженными в сравнении с психостимуляторами побочными эффектами и

возможностью выбора из препаратов с разнообразным спектром фармакологической активности. Учитывая перспективность дальнейшего внедрения ноотропных препаратов в стратегии лечения СДВ, направленный экспериментальный поиск новых лекарственных средств из этой группы и изучение особенностей их фармакологического действия является актуальной научной задачей.

Научная новизна и практическая значимость. Полученные результаты свидетельствуют о том, что описанная в работе экспериментальная модель СДВ соответствует основным критериям для животных моделей, используемых в фармакологических исследованиях. Впервые предложенный в модели СДВ принцип фенотипирования аутбредных мышей CD-1 позволил выделить субпопуляции животных, обладающих различной устойчивостью внимания в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) и независимыми друг от друга поведенческими паттернами.

Представленные в работе данные позволяют сделать вывод о вовлечении в патогенез моделируемого дефицита внимания иных функциональных мишеней, помимо звеньев дофаминергической нейромедиаторной системы, как общепринятых и научно подтвержденных для СДВ на сегодняшний день. Преимущественная реализация нейрорецепторных и нейрохимических эффектов ноотропных препаратов в префронтальной коре аутбредных мышей CD-1 также подтверждает и роль данной области головного мозга в поддержании когнитивной функции внимания. Результаты диссертационного исследования уточняют механизмы действия используемых в терапии СДВ производных ГАМК – пантогама и пантогама актив, создают основу для дальнейшего изучения и клинического использования выявленных препаратов-лидеров (фенибут, семакс). Целесообразной представляется рекомендация дальнейшего расширенного доклинического изучения соединения ГИЖ-290, как потенциального препарата с противоэпилептической активностью для лечения сочетанных случаев СДВ и коморбидных заболеваний.

Общая характеристика работы. Диссертация построена по классическому принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и цитируемой литературы. Список литературы содержит 89 отечественных и 124 зарубежных источников. Объем диссертационной работы составляет 137 страниц компьютерного текста, включающих 32 рисунка и 46 таблиц.

Во Введении автором в достаточной мере обоснована актуальность исследования и степень разработанности научной проблемы. В данной главе также приведен ряд преимуществ оригинального теста ЗОКЛ, разработанного в лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» и успешно апробированного при выполнении диссертационной работы.

В главе Обзор литературы отражены современные концепции патогенеза дефицита внимания, дана характеристика различных животных моделей СДВ и их свойств, отдельная подглава посвящена возможностям коррекции данной патологии, в особенности фармакотерапии.

В главе Методы дано развернутое описание использованных в диссертационной работе поведенческих тестов, методов радиолигандного анализа изучаемых типов рецепторов, а также высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для оценки метаболического оборота катехоламинов в структурах головного мозга экспериментальных животных, вспомогательных биохимических методов и статистической обработки. Эти современные методы фармакологических исследований позволяют решить научные задачи, поставленные в рамках диссертационной работы.

Глава Результаты исследований содержит полное и последовательное описание полученных диссертантом экспериментальных данных. Согласно приведенным результатам, в работе показана возможность селективной фармакологической регуляции поведенческих паттернов у субпопуляций животных, различающихся по устойчивости внимания в тесте ЗОКЛ. Ноотропные препараты рацетамовой группы (пираретам, ГИЖ-290)

производные ГАМК (пантогам, пантогам актив, фенибут), пептиды (семакс) корректировали дефицит внимания у модельных животных с различной степенью избирательности, сопоставимой с таковой у препарата сравнения атомоксетина. Наблюдаемая в поведенческих экспериментах коррекция дефицита внимания при применении препаратов-лидеров, обнаруженных в ходе проведенного поискового исследования, сопровождалась избирательной нормализацией распределения дофаминовых D₂-, ГАМК_B- и глутаматных mGluII подтипов рецепторов, а также показателей метаболизма катехоламинов в префронтальной коре мозга животных со сниженным уровнем внимания. Сравнение поведенческих, нейрорецепторных и нейрохимических эффектов атомоксетина гидрохлорида и ноотропных препаратов, содержащееся в заключении работы, свидетельствует о большем разнообразии их механизмов действия при экспериментально моделируемом дефиците внимания. Следует отметить, что полученные оригинальные данные вносят значимый научный вклад в понимание фармакологического действия ноотропных средств, а также создают основу для их рационального назначения при патологии внимания.

Положения, выносимые на защиту, и выводы диссертационной работы полностью отражают полученные автором результаты и сформированы на основе их анализа. По результатам исследовательской работы диссертанта опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 статьи в журнале, входящем в РИНЦ, 10 тезисов в материалах российских конференций.

Принципиальных замечаний по работе не имеется.

Заключение

Диссертационная работа Сухоруковой Наталии Альбертовны «Изучение эффектов и механизма действия ноотропных препаратов на трансляционной модели синдрома дефицита внимания» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение перспективной научной задачи поиска безопасных

лекарственных средств для коррекции патологии внимания и уточнения их молекулярных механизмов действия, что имеет важное значение для фармакологической науки, в том числе клинической фармакологии.

По научной новизне, актуальности, объему, качеству и методологическому уровню выполненных исследований, публикациям диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановления Правительства №426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям 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, клиническая фармакология.

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Заваденко Николай Николаевич

28.08.2023

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Тел.: +7 (495) 434-14-22 E-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: <http://www.rsmu.ru>

