

Отзыв

на автореферат на соискание ученой степени доктора биологических наук Литвиновой Светланы Александровны «Разработка оригинальных противоэпилептических средств, сочетающих противосудорожные средства с нейропротективным, прокогнитивным и анксиолитическим эффектами» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность Эпилепсия является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний нервной системы. Она часто сопровождается когнитивными и психическими расстройствами. Развитие последних зависит от многих причин, в частности от используемого противоэпилептического препарата. У многих больных депрессия вызывается длительным приемом данных препаратов. Одним из ключевых факторов увеличения доли больных эпилепсией являются сосудистые заболевания и травмы. Эпилептические приступы сопровождаются нарушением обмена веществ и дисбалансом нейромедиаторных механизмов мозга, что вместе и обуславливает актуальность диссертационной работы С. А Литвиновой.

В то же время в России отсутствуют отечественные оригинальные противоэпилептические препараты, и все основные препараты закупаются за рубежом. В то же время НИИ фармакологи имени В.В. Закусова были синтезированы соединения с противосудорожной активностью и обладающие антидепрессивными и анксиолитическими свойствами среди производных пиридилфенил-метанонов и гетероциклические соединения производные оксимов бензоилпиридина, дибензофурана(-нона) и производные 4-фенилпирролидона, которые безусловно имеют перспективу.

Цель и задачи. Целью исследования явилась разработка препаратов нового поколения для лечения эпилепсии, сочетающих противосудорожное, нейропротективное и нейропсихотропное действие. В рамках диссертации были поставлены восемь задач, которые полностью решены в ходе работы.

Научная новизна. Выявлены особенности развития пароксизмальной активности и спектральные изменения в постишемический период на модели глобальной ишемии мозга крыс. Установлено появление доминантных очагов ЭПА в зависимости от времени постинсультного периода: на ранних сроках ишемии лидирующей структурой является кора, а на поздних - гипоталамус. Охарактеризованы спектральные нарушения биоритмов мозга в динамике ишемического инсульта и выявлена взаимосвязь между дельта-активностью и выживанием. Установлено, что мишени действия соединения

ГИЖ-272 на модели ишемии совпадают с мишенями, выявленными на модели хронической очаговой эпилепсии. Показано, что ГИЖ-272 устраняет раннюю постишемическую пароксизмальную активность на протяжении 7 суток ишемии во всех исследуемых структурах мозга с наибольшей выраженностью эффекта в гипоталамусе и гиппокампе, и не влияет на появление ее в отставленный период ишемии (28 сутки). Методом радиолигандного анализа *ex vivo* определена вовлеченность ГАМКв-рецепторов в механизм противосудорожного действия ГИЖ-290, ГАМКА-рецепторов в противосудорожный эффект леветирацетама и O2-рецепторов в противосудорожный эффект ГИЖ-298. Установлена эпилептогенная роль чрезмерной функциональной активности сигнального MAP-зависимого киназного пути (ERK1/2 киназы) в стриатуме и снижение плотности D2 рецепторов в той же структуре в реализации судорог, вызванных МЭШ. Установлены компоненты механизма реализации противосудорожного действия ГИЖ-298 основанные на способности снижать чрезмерно-активированную функциональную активность дофаминергической системы и активность ERK1/2 киназ, увеличивать плотность D2-рецепторов в стриатуме и увеличивать уровни тормозных аминокислот (ГАМК, таурин, глицин) в гипоталамусе.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего расширенного преclinical изучения соединений ГИЖ-290, ГИЖ-298 и ГИЖ-272 в качестве потенциальных средств лечения эпилепсии и пароксизмальных состояний. Установленные особенности спектра противосудорожной активности соединений позволяют прогнозировать эффективность ГИЖ-298 в качестве средства лечения очаговой (фокальной) эпилепсии, эпилептического статуса, в том числе рефрактерного: ГИЖ-290 - в качестве средства лечения парциальных судорог, ювенильной миоклонической эпилепсии с нарушением когнитивных функций; ГИЖ-272 для лечения постинсультной эпилепсии, посттравматической эпилепсии, постинсультных и постсудорожных когнитивных нарушений ГИЖ-272 сочетает противосудорожные и нейропротективные свойства и поэтому может быть использованы в практике здравоохранения.

Объем исследования. Исследование прошло на большом фактическом материале. Используемые в работе методы анализа полученных данных и статистической обработки материала являются стандартными для исследований подобного рода и широко используются в мировой научной литературе. Выбранные подходы и методы являются оптимальными для решения поставленных задач. Задачи полностью соответствуют поставленной цели, а выводы полностью соответствуют задачам работы и вытекают из

полученных результатов. Автореферат полностью соответствует структуре диссертации. Принципиальных замечаний не возникло.

Заключение. Диссертационная работа Литвиновой Светланы Александровны, представленная на соискание доктора биологических наук «Разработка оригинальных противоэпилептических средств, сочетающих противосудорожные средства с нейропротективным, прокогнитивным и анксиолитическим эффектами» по объему, актуальности, новизне, научной и практической значимости соответствует требованиям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013, предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к докторским диссертациям, автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Зав. отделом нейрофармакологии

им. С.В. Аничкова ФБГНУ «Институт

экспериментальной медицины»

доктор медицинских наук, профессор

Шабанов П.Д.

Зав. лабораторией общей фармакологии

отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова

ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины»

доктор биологических наук, профессор

Лебедев А.А.

05.12.2023 г.

Адрес. Санкт-Петербург, 197376

ул. Акад. Павлова, 12. ФБГНУ «ИЭМ»

тел. +7(921)316-37-86

email aalebedev-iem@rambler.ru

Людмила Шабанова Л.Д.; Лебедев А.А.

Удостоверение

Людмила Шабанова Л.Д.; Лебедев А.А.



Шабанова Л.Д.