

## Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессор, члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова Минздрава России Шимановского Николая Львовича на диссертационную работу Попугаевой Елены Александровны «Фармакологическая коррекция кальциевой дисрегуляции в нейронах гиппокампа – новый подход к лечению болезни Альцгеймера» представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 14.03.06 фармакология, клиническая фармакология, 03.03.01 физиология

### Актуальность темы исследования

Болезнь Альцгеймера (БА) - нейродегенеративное заболевание, возникающее преимущественно у людей пожилого возраста. Для БА характерна медленно прогрессирующая гибель нервных клеток и одновременно - постепенно нарастающая атрофия отделов головного мозга (гиппокамп и кортекс). Поскольку в развитых и развивающихся странах мира наблюдается неуклонное старение населения, общая частота нейродегенеративных заболеваний имеет тенденцию к увеличению. Следует заметить, что БА затрагивает как психику человека (потеря памяти и в конечном счете деменция), так и его способности обслуживать себя. Таким образом, социальная значимость данной проблемы очевидна. Кроме того, лечение нейродегенеративных заболеваний является весьма дорогостоящим, что составляет финансовую проблему для многих людей.

Одной из гипотез возникновения БА является аккумуляция бета-амилоидного белка в головном мозге пациента, что вызывает смерть нервных клеток и потерю синапса. Амилоидная гипотеза традиционно указывала на скопление бета-амилоида как на основное событие, запускающее процесс нейрональной дегенерации. Несмотря на то, что Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (от амер. FDA) в США, Европе и Японии подтвердила применимость анти-амилоидных антител (aducanumab, Biogen and Neurimmune) для лечения БА, эффективность анти-амилоидной терапии на основе терапии моноклональными антителами оспаривается.

Медицинские препараты, ингибиторы холинэстеразы, такие как Мемантин, Донепецил, Галантамин и Ривастигмин, разрешенные для лечения БА приводят лишь к



временному улучшению состояния больных. Для лечения болезни Альцгеймера проблема поиска и разработки эффективных препаратов является очень острой.

Перспективной с точки зрения фармакологии является кальциевая гипотеза развития нейродегенеративных заболеваний, так как существуют экспериментальные данные о вовлечении кальций проницаемых ионных каналов плазматической мембраны нейронов в регуляцию механизмов синаптической пластичности, играющей важную роль в формировании памяти. С развитием современных компьютерных технологий, а также с возможностью решения трехмерной структуры мембранных ионных каналов открываются новые пути разработки специфичных фармакологических веществ, прицельно воздействующих на новую клеточную мишень – конкретный ионный канал.

Тема диссертационного исследования Попугаевой Е.А. посвящена изучению кальций зависимых процессов дестабилизирующих синаптические контакты в различных трансляционных моделях БА с целью выявления новых клеточных мишеней, подходящих для разработки и поиска новых средств фармакологической терапии БА. Тема исследования является актуальной и заслуживает одобрения.

#### **Научная новизна и научно-практическая значимость работы**

Научная новизна работы Попугаевой Е.А. заключается в изучении новой молекулярной мишени – нейрональных канонических каналов с транзиторным рецепторным потенциалом 6 типа (TRPC6). Попугаевой Е.А. убедительно показано, что TRPC6 в составе депо-управляемых кальциевых каналов представляют собой фармакологическую мишень для разработки новых лекарственных препаратов. Важно отметить, что существующие и применяемые для лечения БА фармацевтические препараты не воздействуют на данную молекулярную мишень, таким образом диссертационная работа Попугаевой Е.А. открывает новый подход к лечению болезни Альцгеймера, что составляет научно-практическую значимость работы.

В работе Попугаева Е.А. приводит описание новых базовых химических структур, таргетно воздействующих на TRPC6 в постсинаптических структурах, пригодных для дальнейших фармакологических исследований. Показано, что фармакотерапевтические свойства могут быть выявлены как у агонистов, так и антагонистов депо-управляемых кальциевых каналов. Важным и новым научным результатом является демонстрация того, что тонкая регулировка кальциевой сигнализации в синапсах позволяет ограничить развитие амилоидной токсичности и восстанавливает синаптическую пластичность в срезах головного мозга трансгенных мышей с моделями БА.



Научно-практическую значимость результатов диссертационной работы Попугаевой Е.А. подтверждает полученный автором патент РФ на изобретение «Применение производных пиперазина для лечения болезни Альцгеймера и деменций альцгеймеровского типа с нарушенной кальциевой сигнализацией».

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Цель диссертационной работы – выявление фармакологических мишеней и регулирующих их базовых химических структур, перспективных для фармакологической разработки средств лечения болезни Альцгеймера, на основе кальций зависимых процессов, включенных в патогенез заболевания. Для достижения цели автором работы выбран четко спланированный и логичный дизайн исследования. Методические подходы работы соответствуют отечественным и международным рекомендациям. Автор работы подходит к решению задач исследования с разных сторон используя широкий спектр современных методов исследований в молекулярной и клеточной фармакологии и физиологии.

Обоснованность и достоверность положений и выводов, выносимых на защиту, определяется достаточным фактическим материалом, высоким методическим уровнем проведенных исследований, корректностью методов статистической обработки данных. Выводы последовательно вытекают из полученных результатов и соответствуют целям и задачам научной работы.

Четко спланированный поэтапный дизайн исследования и использование адекватных современных научных методов позволили решить поставленные задачи на высоком научно-практическом уровне.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала. Адекватный дизайн исследования и используемые модели, а также соответствующие методы статистической обработки данных позволили опубликовать результаты диссертационного исследования в высокорейтинговых российских и международных журналах.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении текста диссертации, оценка ее завершенности**

Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России. Диссертация изложена по традиционному плану и содержит введение, обзор литературы,



объекты и методы исследования, результаты исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также списка литературы. Список литературы содержит ссылки на рецензируемые научные издания отечественных и зарубежных групп исследователей в области нейробиологии, фармакологии, медицины и физиологии. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам исследования и характеризуют завершенность работы.

Автореферат диссертации достаточно полно отражает содержание и основные результаты исследования.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в реферируемых научных изданиях, 15 публикаций из 36 цитируются в базах данных Web of Science и Scopus, 12 из 15 публикаций опубликованы в международных журналах с первым и вторым квартилем (Q1 и Q2).

Диссертационная работа написана грамотным научным языком и производит положительное впечатление.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных корректировок, которые не умаляют общего положительного впечатления о диссертации. В плане научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

- 1) Наблюдается ли дисфункция каналов TRPC6 в патогенезе других нейродегенеративных заболеваний и возможно ли расширение рекомендаций применения модуляторов TRPC6 каналов?
- 2) Существуют ли TRPC6 каналы в других тканях и органах помимо головного мозга и каковы могут быть побочные эффекты модуляторов TRPC6 каналов?

### **Заключение**

Диссертационная работа Попугаевой Елены Александровны «Фармакологическая коррекция кальциевой дисрегуляции в нейронах гиппокампа – новый подход к лечению болезни Альцгеймера», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 03.03.01 – физиология является законченной научно-квалификационной

работой, в которой на основании полученных результатов автором разработаны теоретические положения и выводы о применимости модуляторов TRPC6 каналов в нейронах гиппокампа в качестве новых фармакологических средств лечения болезни Альцгеймера. Совокупность разработанных Попугаевой Е.А. теоретических положений и выводов является крупным достижением в развитии фармакологии и физиологии. Диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 28.08. 2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой молекулярной фармакологии  
и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор,  
чл.-корр. РАН

06.09.2021

Николай Львович Шимановский

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России)

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1  
Телефон: +7 (499) 766-41-57

Подпись профессора Шимановского Николая Львовича «удостоверяю»

Ученый секретарь РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
д.м.н., доцент

Демина Ольга Михайловна

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1 Тел.: (495) 434-14-22; E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)  
МП

