

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Юрий Сергеевич Полушин



« 30 » августа 2023 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Сухоруковой Наталии Альбертовны «Изучение эффектов и механизма действия ноотропных препаратов на трансляционной модели синдрома дефицита внимания», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) - распространённое заболевание, которое поражает 5,9% детей и подростков и 2,8% взрослой популяции. У больных с СДВГ отмечают повышенный риск развития ожирения, бронхиальной астмы, различных форм аллергий, сахарного диабета и других метаболических расстройств, гипертонической болезни, расстройств сна, псориаза, эпилепсии, а также инфекций, передающихся половым путём. Часты социальные проблемы, такие как безработица и бедность, а в целом эта группа пациентов характеризуется более низким образовательным уровнем, повышенной распространённостью синдрома зависимости от психоактивных веществ и меньшей продолжительностью жизни. Социально-экономическое бремя СДВГ составляет миллиарды долларов США ежегодно.

Несмотря на важное социально-экономическое значения, этиология и патогенез СДВГ до настоящего времени изучены недостаточно, что отражается крайне ограниченным терапевтическим арсеналом. На сегодня единственной группой с доказанной клинической эффективностью для лечения пациентов с СДВГ являются препараты, ингибирующие обратный захват дофамина и норадреналина из синаптической щели, такие как метилфенидат и амфетамин. Использование этих фармакологических агентов сопряжено с высоким риском развития нежелательных реакций, включая синдром зависимости. Таким образом, существует потребность в дальнейшем изучении патофизиологических механизмов СДВГ и поиск новых подходов к фармакокоррекции симптомов данного расстройства.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационном исследовании соискателем представлены следующие оригинальные результаты:

- Разработан и апробирован новый экспериментальный метод для оценки внимания у мышей – закрытый обогащенный крестообразный лабиринт;
- Предложена и валидизирована новая экспериментальная модель нарушений внимания на основе отбора особей со сниженным вниманием среди аутбредных мышей CD-1;
- Показана способность ноотропных препаратов различного химического строения (рацетамы, производные ГАМК, нейропептиды) избирательно корректировать дефицит внимания у модельных животных;
- Впервые охарактеризованы особенности нейрорецепторного спектра в структурах мозга у фенотипов грызунов с различной природной устойчивостью внимания: в частности, показано, что исходный дефицит

внимания сочетается с повышенной плотностью D₂-подобных рецепторов и пониженной плотностью ГАМК_B- и mGluII рецепторов;

- Установлено, что терапевтическое действие веществ, способных повышать внимание у модельных животных, связано с изменением плотности указанных выше рецепторов и замедлением метаболизма дофамина во фронтальной коре.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Теоретическая значимость заключается в расширении существующих представлений о потенциальных патофизиологических механизмах СДВГ в ходе научной работы выявлены новые молекулярные корреляты дефицита внимания. Также установлены механизмы терапевтического действия при дефиците внимания как средств, уже используемых в клинической практике в Российской Федерации при СДВГ (пантогам, пантогам актив), так и фармакологических агентов, находящихся на стадии изучения (фенибут, семакс, ГИЖ-290).

Практическая значимость диссертации состоит в разработке и валидации нового экспериментального метода для оценки внимания у мышей, закрытого обогащённого крестообразного лабиринта, а также новой экспериментальной модели нарушений внимания при СДВГ. Полученные автором результаты исследований создают основу для дальнейшего внедрения ноотропных веществ в стратегии фармакологической коррекции дефицита внимания при СДВГ.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа включает в себя следующие главы: Введение, Обзор литературы, Описание материалов и методов, Результаты, Заключение, Выводы, Практические рекомендации, а также список

сокращений и цитируемых литературных источников. Список литературы содержит 89 отечественных и 124 зарубежных источников. Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста, иллюстративный материал представлен 32 рисунками и 46 таблицами.

Во введении автором обосновывается актуальность темы диссертационной работы в связи со степенью разработанности научной проблемы, сформулированы цель и задачи исследования. В главе «Обзор литературы» представлены научные данные о нейрофизиологии внимания и существующие концепции патогенеза дефицита внимания при СДВГ, описание экспериментальных животных моделей СДВГ и их особенностей в соответствии с критериями валидности. В обзоре литературы, посвященном коррекции данной патологии, диссертантом приведены основные немедикаментозные и медикаментозные (фармакологические) подходы, используемые в настоящее время как в зарубежной, так и отечественной клинической практике. Структура теоретической части диссертации связана по своему содержанию с её целью, задачами и примененным методологическим подходом.

В методической части весьма квалифицированно и достаточно подробно описаны экспериментальные подходы. Используемые методы в достаточной мере современны и адекватны задачам, сформулированным во вводной части диссертации. Методы включают поведенческие тесты, в том числе предложенный автором новый оригинальный тест «Закрытый обогащенный крестообразный лабиринт», методы радиолигандного анализа изучаемых рецепторов в структурах головного мозга подопытных животных, а также высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимической детекцией, использованная для оценки метаболического оборота моноаминов в тканях головного мозга. Дополнительно приведено описание вспомогательных биохимических методов. В финальном

подразделе главы рассмотрены методы, использованные для статистической обработки полученных результатов.

Результаты экспериментальных исследований подробно представлены автором в третьей главе диссертационной работы. В начале части автор даёт детальное описание результатов апробирования новой экспериментальной методики для оценки внимания у животных и новой модели нарушений внимания при СДВГ. Обращает на себя внимание, что для фармакологической валидации предложенной модели диссертант использует не однократное, а повторное введение веществ-позитивного контроля, что более точно соответствует их использованию в клинической практике. Далее автор не менее подробно описывает результаты экспериментальной терапии модельных животных исследуемыми фармакологическими агентами из группы ноотропов. Во второй половине главы диссертант приводит результаты радиолигандного анализа плотности различных нейромедиаторных рецепторов (D2-подобных к дофамину, GABA_B к ГАМК и наконец mGluR2 рецепторов к глутамату). Полученные данные позволили охарактеризовать новые рецепторные маркеры дефицита внимания у мышей, а также выдвинуть предположение о молекулярных механизмах действия веществ-ноотропов при СДВГ. В конце главы автор подробно излагает данные хроматографического исследования изменений динамики изменения уровня катехоламинов во фронтальной коре при экспериментальной терапии дефицита внимания. Представленный материал в полной мере иллюстрирован хорошо читаемыми и понятными рисунками, что облегчает восприятие информации.

Итог выполненной работы подводят Заключение и Выводы.

Оформление диссертации не вызывает нареканий, работа читабельна. Основные положения сформулированы четко, структура работы хорошо продумана. Выводы конкретны и вытекают из сути работы.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основное содержание диссертационного исследования, соответствует разделам диссертации, ее цели, выводам и положениям, выносимым на защиту.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 статей, из них 8 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 10 тезисов в материалах научных конференций.

Рекомендации по использованию выводов и результатов диссертационной работы

Представляется возможным учитывать результаты диссертационного исследования Сухоруковой Н.А. об эффектах и механизмах действия ноотропных препаратов при дальнейших доклинических и клинических исследованиях фармакологических средств для терапии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью как в отдельности, так и в случае сочетанных с ним заболеваний, в частности, эпилепсии.

Критических замечаний к работе нет. Имеются вопросы, которые носят дискуссионный характер:

- 1) Какие критерии использованы для выбора доз и режимов введения различных фармакологических агентов в настоящей работе?
- 2) Почему для радиолигандного анализа плотности рецепторов выбраны именно D2-подобные, GABA_B- и mGlu2, а не, например, D1-подобные, 5-HT_{2A} или mGlu5?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выше изложенное позволяет заключить, что диссертация Сухоруковой Наталии Альбертовны «Изучение эффектов и механизма действия

ноотропных препаратов на трансляционной модели синдрома дефицита внимания» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи определения эффективности ряда ноотропных препаратов в условиях модели дефицита внимания при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью при и механизмов их действия, что имеет важное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии. По актуальности, новизне, научно-практической значимости, полноте публикаций работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Сухорукова Н.А. достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол заседания № 1 от 29 августа 2023 года.

Зав. кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова МЗ РФ
д.м.н., профессор



Звартау Эдвин Эдуардович

Доцент кафедры фармакологии,
зав. лаб. фармакологии поведения
Института фармакологии
им. А.В. Вальдмана
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова МЗ РФ,
д.м.н.



Подпись руки заверяю: Э.Э. Звартау
Спец. по кадрам Мих. Илья Михайлович
« 29 » 08 2023

Суханов Илья Михайлович

Подпись профессора Звартау Э.Э. заверяю:

Подпись руки заверяю: И.М. Суханов
Спец. по кадрам Мих. Илья Михайлович
« 29 » 08 2023