

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мариевского Валентина Евгеньевича «Фармакологическое обоснование применения комбинации фабомотизола с ладастеном для лечения болезни Паркинсона», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационного исследования Мариевского В.Е. не вызывает сомнений. Болезнь Паркинсона (БП) является распространенным нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся прогрессирующим течением и значительным снижением качества жизни пациентов. Современная фармакотерапия направлена преимущественно на коррекцию дофаминовой недостаточности, однако не позволяет полностью остановить нейродегенеративные процессы и зачастую сопровождается развитием побочных эффектов. В связи с этим поиск новых лекарственных средств, обладающих как дофаминпозитивным, так и нейропротекторным действием, представляет собой важную и актуальную задачу современной фармакологии. Работа Мариевского В.Е., посвященная изучению комбинации оригинальных отечественных препаратов ладастена и фабомотизола, безусловно, отвечает запросам как фундаментальной науки, так и практической медицины.

Автором впервые установлено антипаркинсоническое действие субстанций ладастена и фабомотизола при пероральном введении на модели 6-гидроксидофамин-индуцированного паркинсонического синдрома (ПС) у мышей. Наиболее значимым результатом работы является впервые проведенное фармакологическое обоснование применения комбинации данных веществ. Автором убедительно показано, что совместное введение ладастена с фабомотизолом на моделях ПС, индуцированного 6-гидроксидофамином, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) и паракватом, оказывает выраженное антипаркинсоническое действие, сопоставимое с эффектами препарата сравнения леводопы. Важно отметить, что в работе проведен тщательный анализ синергизма компонентов

комбинации, проявляющегося преимущественно в виде аддитивного действия на поведенческие и нейрохимические показатели.

Автором не только подобран оптимальный дозовый режим комбинации (ладастен 50 мг/кг + фабомотизол 10 мг/кг), но и предложено обоснование ее терапевтической перспективности, основанное на сочетании дофаминпозитивного эффекта ладастена (усиление синтеза дофамина *de novo*) и нейропротекторных свойств фабомотизола (активация Sigma-1 рецепторов, воздействие на хинон-редуктазу 2). Полученные данные создают предпосылки для дальнейшего доклинического изучения и последующего решения вопроса о расширении показаний к применению данных лекарственных средств в рамках комбинированной фармакотерапии БП.

Стоит отметить методологическую грамотность исследования: работа выполнена с использованием репрезентативных выборок лабораторных животных, трех различных моделей ПС, валидированных поведенческих тестов («вращающийся стержень», «вертикальный стержень», «цилиндр», «длина шага») и современных методов нейрохимического анализа (высокоэффективная жидкостная хроматография). Применение адекватных методов статистической обработки данных (ANOVA, критерии Даннетта и Данна) подтверждает достоверность полученных результатов и обоснованность выводов.

Автореферат написан хорошим научным языком, структурирован и в полной мере отражает основное содержание диссертации. Выводы логично вытекают из поставленных задач и соответствуют полученным результатам. Основные положения работы апробированы на российских и международных конференциях, а также опубликованы в 5 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

В качестве замечания стоит отметить, что в работе можно было бы уделить большее внимание детальному изучению молекулярных механизмов взаимодействия ладастена и фабомотизола на уровне сигнальных путей, помимо оценки уровня дофамина и его метаболитов. Однако данное замечание

