



В диссертационный совет 24.1.183.02,  
созданный на базе ФГБНУ  
«ФИЦ оригинальных и  
перспективных биомедицинских  
и фармацевтических технологий»

### ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника, руководителя группы фармакокинетики Отдела лабораторной диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» Абаимова Дениса Александровича на диссертационную работу Мариевского Валентина Евгеньевича «Фармакологическое обоснование применения комбинации фабомотизола с ладастеном для лечения болезни Паркинсона», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности:

#### 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

##### Актуальность работы

Болезнь Паркинсона (БП) является распространенным нейродегенеративным заболеванием, поражающим 1% пожилого населения. В основе патогенеза БП лежит гибель дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции и базальных ганглиев, что в итоге вызывает нарушение регуляции нейротрансмиссии дофамина в полосатом теле, которое контролирует координацию и планирование движений. Основными проявлениями БП являются двигательные нарушения – тремор покоя, постуральная неустойчивость, ригидность, брадикинезия и пр. Однако данное заболевание не ограничивается исключительно моторными симптомами. Существует также множество немоторных проявлений БП, коррелирующих с развитием нейродегенеративных процессов. Это такие проявления, как нарушение обоняния, ухудшение сна и настроения, диспептические расстройства и целый ряд других симптомов.

Основным способом лечения БП является симптоматическая фармакотерапия, направленная, прежде всего на восстановление баланса дофамина в центральной

нервной системе и осуществляемая следующими препаратами: леводопой и ее аналогами, агонистами дофаминовых рецепторов, ингибиторами ферментов катаболизма дофамина (моноаминооксидазы-Б и катехол-О-метилтрансферазы), ингибиторами глутаматных NMDA-рецепторов и М-холиноблокаторами. В настоящее время разрабатываются новые подходы к лечению БП: использование антагонистов аденозиновых рецепторов, ингибиторов лейцин-обогащенной киназы 2 (LRRK2) и глюкоцереброзидазы, а также иммунотерапия, направленная против альфа-синуклеина. Тем не менее, несмотря на симптоматическое улучшение при использовании вышеуказанных препаратов, заболевание не излечивается полностью, а продолжает прогрессировать. Кроме того, зачастую наблюдаются выраженные побочные эффекты противопаркинсонических препаратов, ухудшающие качество жизни пациентов. Таким образом, весьма актуальной остается разработка лекарственных средств с комплексным механизмом действия, способных оказывать влияние как на симптомы БП, так и на прогрессирование нейродегенерации. При этом подобные препараты должны не только устранять симптомы заболевания, но и обладать хорошей переносимостью. Со времен открытия в 1969 году канадским врачом-неврологом Робертом Швабом противопаркинсонического эффекта амантадина, препараты адамантанового ряда активно применяются в лечении нейродегенеративных заболеваний. Наличие у этих препаратов способности блокировать каналы глутаматных NMDA-рецепторов позволяет рассматривать их эффекты не только с точки зрения симптоматической терапии, но и с точки зрения их воздействия на глутаматную эксайтотоксичность, которая играет важную роль в развитии нейродегенеративных процессов при патогенезе БП. Адамантилбромфениламин (ладастен) является антиастеническим препаратом адамантанового ряда, сочетающим свойства психостимулятора, анксиолитика (противотревожного средства) и актопротектора. Исходя из его молекулярной структуры и фармакологического профиля, можно предположить у него наличие противопаркинсонических свойств, однако работ посвященных данному аспекту фармакологии ладастена существует сравнительно немного. В последнее время также активно дискутируется роль в патогенезе БП сигма-рецепторов, которые способны регулировать кальциевый гомеостаз и влиять на процессы эксайтотоксичности. Таким образом, представляет большой интерес оценить противопаркинсонические свойства лигандного агониста нейрональных сигма-1 рецепторов – небензодиазепинового анксиолитика фабомотизола. Согласно последним данным, фабомотизол также способен ингибировать фермент хинонредуктазу 2, тем

самым препятствуя накоплению нейротоксичных хинонов и предотвращая развитие окислительного стресса в нейронах.

В связи с вышесказанным, диссертационная работа Мариевского В.Е., направленная на фармакологическое обоснование применения комбинации ладастена с фабомотизолом в качестве нового средства лечения БП представляется весьма актуальным исследованием.

#### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе впервые установлено антипаркинсоническое действие субстанции ладастена и фабомотизола при пероральном введении на модели 6-гидроксидофамин-индуцированного паркинсонического синдрома (ПС) у мышей, а также впервые установлено антипаркинсоническое действие комбинации субстанций ладастена с фабомотизолом на моделях 6-гидроксидофамин-, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП)- и паракват-индуцированных ПС у мышей. В работе приводится фармакологическое обоснование применения данной комбинации по сравнению с монотерапией ладастеном или фабомотизолом, а также продемонстрирована сопоставимость эффектов комбинации с таковыми у препарата сравнения леводопы.

#### **Научно-практическая значимость работы**

В работе обосновывается перспективность использования комбинации ладастена с фабомотизолом для лечения БП. На трех экспериментальных моделях ПС, вызванного 6-гидроксидофамином, МФТП и паракватом, показана эффективность комбинации, сопоставимая с таковой у леводопы. Практическая значимость работы определяется выявленным синергизмом в действии компонентов комбинации, особенно при введении ладастена в дозе 50 мг/кг с фабомотизолом в дозе 10 мг/кг.

#### **Степень достоверности диссертационной работы**

Диссертационная работа выполнена на лабораторных животных с использованием ряда взаимодополняющих подходов по моделированию ПС с помощью различных токсических агентов, воздействующих на дофаминергическую систему. Статистическая обработка экспериментальных данных проведена при помощи надлежащих методов математической статистики и современного программного обеспечения. Выводы исследования основаны на собственных экспериментальных результатах и анализе литературных источников.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 193 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы, содержащей собственные результаты и их обсуждение, заключения, выводов, описания перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 37 рисунками. Список литературы содержит 244 источника, в том числе 36 отечественных и 208 зарубежных источников.

Структура диссертации является логичной и соответствует поставленным цели и задачам. Работа традиционно состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, раздела результатов с обсуждением, заключения, выводов и списка литературы.

Введение содержит обоснование актуальности, четко определяет цель и задачи, а также раскрывает научную новизну и практическую значимость работы.

Обзор литературы демонстрирует глубокий анализ современных представлений о патогенезе заболевания и существующей фармакотерапии, с акцентом на механизмы действия изучаемых соединений.

Раздел материалов и методов изложен подробно, с четким описанием дизайна экспериментов и используемых методик, что подтверждает воспроизводимость полученных данных.

Результаты исследования представлены в структурированном виде, обильно иллюстрированы табличным и графическим материалом. Раздел «Обсуждение полученных результатов» органично связывает полученные данные с известными механизмами действия, обосновывая синергичный эффект комбинации ладастена с фабомотизолом.

Заключение подводит итог проведенному анализу и аргументирует перспективность дальнейшей разработки предложенной терапии.

Выводы являются лаконичными, соответствуют поставленным задачам и отражают ключевые результаты диссертационного исследования.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.**

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, основные положения и выводы, оформлен в соответствии с требованиями.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, в частности п.п. №№ 1, 2, 6: 1. Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней; 2. Разработка и фармакологическая

валидация экспериментальных моделей патологических состояний; 6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека.

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 5 статей в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, и 9 тезисов докладов в материалах научных съездов и конференций.

### **Критические замечания и вопросы по диссертации**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Мариевского В.Е. нет. Однако в работе встречаются опечатки и стилистические неточности.

В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) В разделе «Обсуждение полученных результатов» вклад фабомотизола в противопаркинсоническое действие его комбинации с ладастеном обосновывается его влиянием на ряд мишеней, а именно на Sigma1-рецептор, хинонредуктазу 2 и мозговой нейротрофический фактор BDNF. Какая из фармакологических мишеней фабомотизола, по мнению автора, вносит основной вклад в реализацию его антипаркинсонического эффекта и каковы нейрохимические механизмы реализации данного эффекта?
- 2) В 6-гидроксидофамин- и паракват-индуцированных моделях ПС комбинации ладастена с фабомотизолом вводились в течение длительного времени. Наблюдались ли какие-либо накопительные нежелательные эффекты при указанном субхроническом введении препаратов?

Приведенные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств работы.

### **Заключение**

Диссертация Мариевского Валентина Евгеньевича на тему «Фармакологическое обоснование применения комбинации фабомотизола с ладастеном для лечения болезни Паркинсона» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи, а именно поиска потенциальных противопаркинсонических лекарственных средств.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мариевский Валентин Евгеньевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, руководитель группы фармакокинетики Отдела лабораторной диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»



06.04.2026

Абаимов Денис Александрович

Электронная почта: [abaimov@neurology.ru](mailto:abaimov@neurology.ru)

Телефон рабочий: +7 (495) 490-24-09

Подпись к.б.н. Абаимова Д.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ РЦНН, к.м.н.

Сергеев Дмитрий Владимирович

