

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

### **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора биологических наук, доцента,  
заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Рязанский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Черных Ивана Владимировича  
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**

Актуальность исследования не вызывает сомнения, так как имеет целью повысить эффективность фармакотерапии болезни Паркинсона (БП) – второго по распространенности нейродегенеративного заболевания после болезни Альцгеймера с использованием оригинальных отечественных лекарственных средств.

На сегодняшний день фармакотерапия пациентов с БП осуществляется симптоматически и в основном направлена на компенсацию дофаминового дефицита. Лекарственное средство леводопа, являющееся предшественником дофамина, все еще остается «золотым стандартом» терапии первой линии. Также в качестве средств фармакотерапии БП используются агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы-Б и катехол-О-метилтрансферазы, а также производные адамантана и М-холиноблокаторы. Длительный прием вышеперечисленных лекарственных средств сопровождается развитием выраженных побочных эффектов, в частности долгосрочное применение леводопы характеризуется дискинезиями и моторными флуктуациями, что ограничивает использование данных препаратов.

Таким образом, важной задачей современной фармакологии является поиск эффективных и хорошо переносимых противопаркинсонических лекарственных средства, а диссертационная работа Мариевского В.Е. является актуальным исследованием в области поиска новых антипаркинсонических препаратов, поскольку посвящена выявлению и изучению противопаркинсонических эффектов комбинации ладастена с фабомотизолом на различных моделях паркинсонического синдрома (ПС) *in vivo*.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе впервые установлено и охарактеризовано антипаркинсоническое действие субстанции ладастена при пероральном введении на модели 6-гидроксидофамин(6-ГОДА)-индуцированного ПС у мышей, а также антипаркинсоническое действие субстанции фабомотизола при пероральном введении на этой же модели ПС.

Впервые установлено и охарактеризовано антипаркинсоническое действие комбинации субстанций ладастена с фабомотизолом на трех экспериментальных моделях: 6-ГОДА-, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП)- и паракват-индуцированном ПС у мышей. Показано, что противопаркинсоническая активность данной комбинации сопоставима с таковой у леводопы.

Кроме того, фармакологически обосновано преимущественное применение комбинации ладастена с фабомотизолом по сравнению с монотерапией ладастеном или фабомотизолом.

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

Ключевым результатом работы является экспериментальное подтверждение антипаркинсонической активности комбинации ладастена с фабомотизолом. Достоверно установлено наличие противопаркинсонического действия данной комбинации на релевантных 6-ГОДА, МФТП- и паракват-индуцированных моделях ПС. Определены оптимальные дозовые соотношения компонентов комбинации, при которых совместное введение ладастена (50 мг/кг) и фабомотизола (10 мг/кг) обеспечивает эффект, сопоставимый по выраженности с действием препарата сравнения леводопы. Комплексный анализ действия данной комбинации позволяет заключить, что выявленное противопаркинсоническое действие обусловлено сочетанием дофаминпозитивного и нейропротекторного эффектов, что представляет собой перспективную основу для разработки новых комбинированных подходов к патогенетической терапии БП.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения, выводов и списка литературы.

Во введении обосновывается актуальность диссертационной работы, определена цель и сформулированы задачи исследования, приведены положения, выносимые на защиту, обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В обзоре литературы подробно описываются современные представления о патогенезе БП, используемые в фармакотерапии БП лекарственные препараты, а также известные механизмы действия ладастена и фабомотизола, обуславливающие их потенциальное противопаркинсоническое действие.

В материалах и методах подробно описаны способы моделирования ПС, методы оценки антипаркинсонической активности исследуемых соединений, а также нейрохимические методы исследования. Дизайны проводимых экспериментов представлены четко и подробно.

В результатах описывается изучение антипаркинсонического действия ладастена, фабомотизола и их комбинации. Данный раздел иллюстрирован большим количеством таблиц и рисунков. Обсуждение выступает связующим

звеном между описанными результатами и механизмами действия ладастена и фабомотизола, что обосновывает наблюдаемый синергетический противопаркинсонический эффект комбинации этих лекарственных средств.

В заключении суммируется анализ полученных результатов и обосновывается перспективность дальнейшей разработки комбинации ладастена с фабомотизолом как потенциальной терапии БП.

Выводы, изложенные в диссертации, соответствуют поставленным задачам и тезисно описывают основные результаты работы.

#### **Полнота публикаций по теме диссертационной работы**

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**

Принципиальные замечания по диссертационной работе Мариевского В.Е. отсутствуют. В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

- 1) Чем объясняется использование 3 моделей БП? Механизмы формирования патологии сходны при использовании 6-ГОДА, МФТП и параквата.
- 2) В тексте рукописи не указано, как вводилась комбинация ладастена и фабомотизола: одновременно, последовательно. Нет ли фармацевтического или фармакокинетического взаимодействия между веществами?
- 3) Хотелось бы увидеть обоснование использованных в исследовании доз лекарственных веществ
- 4) Объясните пожалуйста необходимость использования большого количества мышей, которым моделировали патологию (контрольные серии в каждом из экспериментов), это противоречит 3R-принципу. Не различались ли контрольные значения уровня дофамина и других показателей в разных сериях?
- 5) Почему нет статистического сравнения эффектов комбинации с эффектами изолированных веществ? Аналогично статистически не сравнивались эффекты от разных доз одного и того же вещества, анализировались только эффекты (например, 20% и 30%). Как в этом случае можно делать заключение о более значительных эффектах комбинации?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Мариевского Валентина Евгеньевича на тему «Фармакологическое обоснование применения комбинации фабомотизола с ладастеном для лечения болезни Паркинсона» по совокупности методов исследования и полученным результатам является законченной научно-квалификационной работой, решающей научную проблему поиска новых перспективных лекарственных средств для фармакотерапии болезни Паркинсона, и соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, теоретической и практической ценности полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор биологических наук, доцент,  
заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

07.04.2026

Черных Иван Владимирович

Подпись д.б.н., доцента Черных И.В. ЗАВЕРЯЮ:  
проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Сучков И.А.

Контактные данные:  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9,  
e-mail: [rzgmu@rzgmu.ru](mailto:rzgmu@rzgmu.ru), тел.: +7(4912)971801

