

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук **Воропиной Натальи Александровны** «Изучение механизмов нейропротекторного действия производных адамантана на разных стадиях экспериментального паркинсонического синдрома», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 -патологическая физиология и 3.3.6-фармакология, клиническая фармакология.

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ), в первую очередь болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона (БП), относятся к числу наиболее социально значимых. Возможности лечения БП весьма ограничены и не позволяют избежать инвалидизации. Лечение начинается, как правило через 20-30 лет после начала нейродегенеративного процесса. К этому времени происходит значительная деградация нигростриатной дофаминергической системы мозга, достигающая порога (потеря 50-60% тел дофаминергических нейронов в черной субстанции и снижение уровня дофамина в стриатуме на 70-80%), при котором появляются нарушения двигательной функции и возможность диагностировать заболевание. Исходя из этих представлений, одним из основных направлений повышения эффективности лечения БП является разработка лекарственных средств, обладающих нейропротекторными свойствами на ранней стадии БП. В работе были исследованы механизмы нейропротекторного действия перспективного фармакологического средства - производного адамантана (гимантана), проведено сравнение его эффективности с уже используемым в клинической практике амантадином гидрохлоридом (мидантаном), и наглядно продемонстрирована способность гимантана замедлять прогрессирующую дегенерацию нигральных дофаминовых нейронов головного мозга с улучшением физиологических функций, затронутых патологическим процессом структур по данным ЭЭГ и двигательных тестов. В ходе работы впервые была показана способность гимантана обратимо блокировать патологические токи ионов кальция через мембрану нейронов с одновременным сохранением митохондриального потенциала и базальных токов натрия, что определяет, по-видимому, сохранение физиологической функции нейронов и объясняет устранение дизрегуляторной активности, характерной для БП при ЭЭГ-исследовании. Выявлено преимущество

гимантана в противопаркинсоническом действии на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма у мышей линии C57BL/6J в сравнении с мидантаном. Наглядно исследованы патогенетические механизмы ПС на раннем и поздней стадиях, такие как оксидативный стресс, уровень провоспалительных цитокинов в рамках нейровоспаления, эксайтотоксичность глутамата и доказан положительный эффект гимантана в отношении указанных звеньев, лежащих в основе гибели нейронов при БП.

Перечисленные эффекты гимантана (уменьшение выраженности нейровоспаления, окислительного стресса, гибели дофаминергических нейронов в черной субстанции, замедление развития отсроченной кальциевой дисрегуляции и защита клеток от эксайтотоксичности агониста NMDA-рецепторов) доказывают его перспективность в качестве нейропротекторного препарата для лечения БП на ранней стадии. А также, поскольку подобные механизмы патогенеза задействованы и при других нейродегенеративных заболеваниях, интерес представляет исследование гимантана на моделях других НДЗ, в том числе при болезни Альцгеймера.

Полученные в работе данные важны как с теоретической, так и с практической точек зрения и ведут к более полному пониманию патогенетических механизмов нейродегенеративного процесса нигральных дофаминергических нейронов, а также служат основанием для разработки эффективных подходов профилактики и терапии с использованием нейропротекторов на начальной стадии БП.

Достоверность полученных в работе результатов обусловлена применением современных подходов и стандартных экспериментальных методов моделирования БП, зарекомендовавших себя в работах академика М.В.Угрюмова, а именно создание ранней (симптомной) и поздней (выраженной) стадий экспериментального ПС с помощью нейротоксина МФТП.

Сформулированные автором положения и выводы диссертационной работы в достаточной мере обоснованы и базируются на достоверных методах и корректной статистической обработке результатов. Автореферат изложен в доступной и логичной форме, наглядно иллюстрированы и соответствует материалу диссертационной работы.

Материалы диссертации достаточно хорошо освещены в опубликованных в печати работах. Основываясь на автореферате, можно заключить, что диссертационная работа Ворониной Н.А. «Изучение

