

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научно-
исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент
Д.В.Бутнару**



_____ 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической значимости диссертации Ворониной Натальи Александровны «Изучение механизмов нейропротекторного действия производных адамантана на разных стадиях экспериментального паркинсонического синдрома», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 – патологическая физиология, 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования, ее связь с планами медицинских отраслей науки и народного хозяйства.

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных хронических нейродегенеративных заболеваний человека. По оценкам, основанным на обращении за медицинской помощью, заболеваемость БП колеблется от 5 до 35 новых случаев на 100 000 населения ежегодно. Распространенность БП также увеличивается с возрастом – заболеваемость увеличивается в 5-10 раз с 6-го по 9-е десятилетие жизни. Именно возрастным фактором объясняются прогнозы ВОЗ о том, что к 2030 г. ожидается удвоение числа больных БП, а к 2050 г. – увеличение этих цифр уже вчетверо: всё это вследствие возраст-зависимого характера БП и

тенденции к неуклонному увеличению продолжительности жизни населения развитых стран мира.

В основе патогенеза БП лежит избирательная дегенерация дофаминергических нейронов в чёрной субстанции, которая приводит к снижению уровня дофамина в стриатуме головного мозга и к нарушению двигательной функции. Этиология болезни Паркинсона недостаточно изучена. Около 5-10% случаев БП представлены моногенными формами, проявляющимися преимущественно у лиц более молодого возраста, тогда как большинство случаев заболевания являются спорадическими и имеют мультифакторную природу. Ключевым событием в развитии нейродегенерации при БП является нарушение конформации везикулярного белка альфа-синуклеина, инициирующее его фибриллизацию с формированием нейротоксичных цитоплазматических агрегатов и телец Леви. К патофизиологическим механизмам, лежащим в основе БП, относят нейровоспаление, спровоцированное активацией микроглии, дисфункцию митохондрий, окислительный стресс, эксайтотоксический эффект возбуждающих аминокислот, в частности глутамата, и др.

Современные методы лечения БП направлены на поддержание уровней дофамина либо путем ингибирования деградации эндогенного дофамина (ингибиторы ферментов моноаминоксидазы В и катехол-О-метилтрансферазы), либо путем введения предшественника дофамина – леводопа или агонистов дофамина. Однако эти методы лечения носят только симптоматический характер и не способны замедлить прогрессирующую нейродегенерацию дофаминергических нейронов в чёрной субстанции головного мозга. В связи с этим, поиск механизмов и точек приложения для патогенетической терапии БП, и одновременно препаратов-кандидатов с нейропротекторными свойствами являются первостепенными целями в патофизиологии и фармакологии нейродегенеративных заболеваний.

Достижению указанных целей адресована настоящая диссертация. С этой точки зрения результаты исследования Ворониной Н.А. являются важными и ценными для понимания роли основных механизмов дегенерации дофаминергических нейронов, нигростриатной системы при экспериментальном паркинсонизме на разных стадиях его развития и раскрытия механизмов нейропротекторной активности нового производного адамантана – гимантана, который в дальнейшем может быть использован в клинической практике для включения этого препарата в патогенетическую терапию болезни Паркинсона.

Диссертационная работа Ворониной Н.А. выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».

Новизна исследования, полученных в нем результатов, выводов и рекомендации, сформулированные в диссертации.

Новым в исследовании Ворониной Н.А. является подход к анализу нейропротекторных эффектов препарата производного адамантана – гимантана при моделировании у мышей ранней (симптомной) и поздней (выраженной) стадии паркинсонического синдрома (ПС), вызванного введением в разных дозах пронеуротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) – вещества, обладающего избирательным токсическим свойством в отношении дофаминергических нейронов чёрной субстанции. В ряде работ показано, что моделирование у мышей ранней стадии ПС путем введения МФТП (12 мг/кг, 4 раза), когда у животных регистрируются первые моторные нарушения, по всей вероятности, соответствует дебюту БП у пациентов. Такой подход обеспечил:

1) Возможность проанализировать с помощью внушительной палитры современных технологичных методов исследования сравнительные отличия ключевых звеньев патогенеза ПС на разных стадиях его развития. В работе проведено сравнение изменений уровня общего окислительного, общего антиоксидантного статусов и индекса окислительного стресса, содержание ключевых для нейровоспаления при БП провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, Интерферон- γ и ФНО- α) в нигрокаудатном комплексе мышей, а также степени дегенерации тирозингидроксилазы положительных (TH⁺) нейронов в чёрной субстанции, что вносит вклад в понимание взаимосвязи патогенетических механизмов и этапности развития БП

2) Сравнить эффективность противопаркинсонического действия гимантана на начальной и поздней стадиях ПС, за счет оценки двигательной активности в тестах, фиксирующих моторные нарушения у мышей, способность сохранять функциональный пул нейронов в чёрной субстанции, восстанавливать электрофизиологические показатели работы мозга по данным ЭЭГ, уменьшать выраженность нейровоспаления и окислительного стресса в нигростриатуме, что свидетельствует о нейропротекторном действии препарата.

Впервые использован метод флюоресцентной микроскопии для фиксации изменения кальциевых токов в культуре нейронов с целью оценки

способности препарата гимантана блокировать NMDA-рецепторы, подтверждена обратимость ингибирования при сохранении физиологических токов ионов натрия и митохондриального потенциала, отсрочивании развития кальциевой дисрегуляции, что свидетельствует об антиэксайтотоксическом эффекте гимантана.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации.

Полученный с применением современных методов фактический материал отвечает поставленной цели и задачам исследования, подтверждает основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В соответствии с поставленной в работе целью и задачами автором проведена комплексная сравнительная оценка выраженности ПС по степени двигательных нарушений у мышей, количества сохраненных дофаминергических нейронов в чёрной субстанции, десинхронизации и патологических ритмов на ЭЭГ в разных структурах мозга мышей (сенсомоторной коры, хвостом ядре, чёрной субстанции), выработки провоспалительных цитокинов и степени окислительного стресса в нигростриатуме мышей на разных стадиях ПС.

Результаты собственного исследования сопоставлены с публикациями зарубежных и отечественных авторов по данной проблеме с целью эффективной и достоверной оценки нейропротекторных свойств производных адамантана (гимантана и мидантана) на разных стадиях экспериментального паркинсонического синдрома.

Формулировка автором темы работы, её цели и задач, методов исследования, обоснованы результатами анализа современных данных отечественной и зарубежной литературы.

Выводы, теоретические положения и практические результаты диссертации Ворониной Н.А. базируются на достаточном объёме проведенных экспериментов.

Результаты работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях и конгрессах с участием ведущих специалистов в области патофизиологии и фармакологии.

В работе использованы современные методы статистической обработки с использованием компьютерной программы «STATISTICA 10.0». Для определения нормального характера распределения данных использовали тест Колмогорова-Смирнова; межгрупповые различия оценивали по однофакторному дисперсионному анализу One-Way ANOVA с пост-хок тестом Ньюмена-Кулза (Newman-Keuls: N-K тест), или по

непараметрическому критерию Kruskal-Wallis ANOVA с последующим анализом по тесту Манна-Уитни.

В диссертационном исследовании приведено большое количество таблиц, рисунков и расчетных данных, что позволяет объективно оценивать результаты исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Теоретическая значимость работы заключается в расширении и углублении представлений о механизме нейропротекторного и антипаркинсонического действия производных адамантана и, в частности, гимантана, на разных стадиях развития ПС. Получены данные о том, что гимантан тормозит развитие симптомов на ранней стадии развития ПС и уменьшает выраженность паркинсонической симптоматики на поздней стадии развития ПС, что расширяет и уточняет возможности его клинических испытаний для применения у больных БП.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что производные адамантана являются перспективным классом химических соединений для поиска среди них веществ с нейропротекторным действием, и имеют научно-практическую значимость при разработке новых препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности, БП.

Личный вклад автора диссертационного исследования

Автором проведены разработка основной научной идеи, анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, планирование исследования. Все ключевые эксперименты выполнены автором лично. Описание исследований, статистический анализ и обсуждение результатов выполнены автором самостоятельно. Автор опубликовал научные работы, отражающие основные результаты диссертационной работы, делал устные и стендовые сообщения на конференциях.

Оценка структуры, языка и стиля диссертации

Диссертация построена по традиционному плану. Работа содержит разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований и их обсуждение», «Заключение», «Выводы» и «Список литературы», включающий работы на русском (48) и иностранном (348) языках. Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста и содержит 7 таблиц и 43 рисунка.

Диссертационная работа изложена хорошим научным языком, грамматически и стилистически грамотно, представлена целостно и логично, имеет существенную научную новизну и практическую значимость.

Замечания

При анализе диссертации Ворониной Н.А. принципиальных замечаний не возникло. Автореферат соответствует содержанию диссертации, а тема исследования – специальностям 3.3.3 – патологическая физиология, 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

В ходе обсуждения диссертации на научно-методической конференции возникло предложение о возможном продолжении исследований в выбранном направлении: изучить степень нейродегенерации аксонов дофаминергических нейронов на ранней стадии ПС и влияние на этот показатель гимантана, а также изучить нейропротекторные свойства гимантана на других моделях экспериментального паркинсонизма, вызванного конечным метаболитом МФТП – 1-метил-4-фенилпиридинием (МФП⁺), или ингибитором дыхательной функции митохондрий ротеноном, свойствам которого в обзоре литературы автор диссертации посвятила небольшой раздел по моделированию ПС с помощью МФП⁺.

Заключение

Диссертационная работа Ворониной Натальи Александровны по теме «Изучение механизмов нейропротекторного действия производных адамантана на разных стадиях экспериментального паркинсонического синдрома» на соискание степени кандидата медицинских наук, представляет собой завершённую научно- квалификационную работу, содержащую решение актуальной задачи современной патофизиологии и фармакологии: изучение механизмов нейропротекторного действия производных адамантана на основе полученных данных о патогенезе паркинсонического синдрома на разных стадиях его развития. Диссертация соответствует пунктам 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в последующих редакциях Постановлений Правительства Российской Федерации), а её автор, Воронина Наталья Александровна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3 – патологическая физиология, 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и одобрен на расширенной научно-методической конференции сотрудников кафедры патофизиологии и кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), протокол № 5, от 18.11.2021.

Заведующий кафедры патофизиологии
Института биодизайна и моделирования сложных систем
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор

П.Ф. Литвицкий

Заведующий кафедры фармакологии
Института биодизайна и моделирования сложных систем
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, академик РАН, профессор

В.П. Фисенко

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
119991, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2
телефон: +7(495)609-14-00
сайт: www.sechenov.ru
электронная почта: rectorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru

