

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Зырянова Сергея Кенсариновича на диссертационную работу Киселева Алексея Витальевича на тему «Модуляция АМРА-рецепторов в терапии когнитивных нарушений», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы

Коррекция когнитивных нарушений при хроническом нарушении мозгового кровообращения (ХНМК) является не просто вспомогательной мерой, а критически важным компонентом терапии, определяющим качество жизни и функциональную независимость пациента. ХНМК, обусловленная длительной гипоксией и ишемией головного мозга, приводит к стойкому снижению памяти, внимания, мыслительной деятельности и способности к планированию действий. Патогенетической основой этих расстройств служит нарушение механизмов синаптической пластичности, в частности, долговременной потенциации (LTP), которая лежит в основе процессов обучения и памяти. Ключевую роль в этих процессах играют АМРА-рецепторы – ионные каналы, обеспечивающие до 90% быстрой возбуждающей нейротрансмиссии в центральной нервной системе. Без своевременной и адекватной коррекции эти нарушения прогрессируют, формируя стойкий когнитивный дефицит, который лишает пациента способности к самообслуживанию, профессиональной деятельности и социальной адаптации. Медикаментозная терапия (нейропротекторы, вазоактивные препараты, антихолинэстеразные средства) в сочетании с когнитивными тренингами позволяет замедлить нейродегенеративные процессы и создать функциональный резерв мозга.

Значимость когнитивной реабилитации выходит далеко за рамки улучшения памяти. Она напрямую влияет на комплаентность пациента — способность понимать и соблюдать врачебные рекомендации по приему препаратов, контролю артериального давления и уровню глюкозы. Восстановление критических функций (ориентации в пространстве, праксиса, речи, управляющих функций) снижает риск бытовых травм, социальной изоляции и депрессии. Таким образом, терапия когнитивного дефицита является базовым элементом комплексного ведения пациентов с ХНМК, направленным не только на продление жизни, но и на сохранение ее высокого качества.

В связи с этим представляется актуальным изучение механизмов терапии когнитивных нарушений модуляторами AMPA-рецепторов.

Достоверность и новизна результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Киселевым А.В., определяется грамотным, тщательно спланированным дизайном исследования, а также использованием современных лабораторно-инструментальных методов исследования и корректным выбором статистических методов обработки полученных данных.

Впервые продемонстрирована принципиальная возможность применения ампакинов — нового класса фармакологических агентов — для улучшения когнитивных функций у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Разработано оригинальное соединение гидроксиникотиноилглутамат кальция, обладающее технологическими преимуществами, включая оптимальную растворимость, что позволяет создать внутривенную лекарственную форму. Усовершенствованный метод синтеза, защищённый патентом, обеспечивает высокую чистоту субстанции и снижает риск нежелательных реакций.

В ходе доклинических исследований впервые установлен механизм действия соединения: его связывание с АМРА-подтипом глутаматных рецепторов и ускорение синаптической передачи в гиппокампе, ключевой структуре памяти. Эти данные были подтверждены в поведенческих тестах, где соединение улучшало обучение и защищало от амнезии, причём этот эффект блокировался специфическим антагонистом. Полноценная оценка безопасности показала отсутствие мутагенных, иммунотоксических, аллергизирующих свойств и влияния на репродукцию, а также низкую токсичность, что позволило перейти к клиническим испытаниям.

В ходе клинического этапа впервые подтверждены не только терапевтическая эффективность при коррекции когнитивных нарушений, но и дополнительные клинически значимые эффекты – выраженное улучшение качества сна и уменьшение тревожно-депрессивной симптоматики. Значительный прирост когнитивных показателей у пациентов, получавших терапию, в сравнении с плацебо, подтверждает потенциал гидроксиникотиноилглутамата кальция как перспективного средства для комплексной терапии когнитивных расстройств сосудистого генеза.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Надёжность выводов обеспечивается достаточным размером выборки и корректно разработанным дизайном исследования, который строго соответствует его цели. Все необходимые методические аспекты подробно изложены. Основные положения, заключения и рекомендации аргументированы, логически вытекают из системной обработки материалов и позволяют получить исчерпывающие ответы на все поставленные вопросы.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов работы

Значимость для науки и практики диссертации Киселева А.В. заключается в том, что она представляет комплексный подход к анализу механизмов влияния на глутаматергическую нейротрансмиссию в терапии когнитивных нарушений у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Работа имеет фундаментальное и прикладное значение для фармакологии и клинической медицины. Впервые представлены полные данные по безопасности, фармакокинетике и эффективности нового модулятора AMPA-рецепторов – гидроксиникотиноилглутамата кальция. Подтверждена его способность улучшать когнитивные функции при хронических нарушениях мозгового кровообращения, что расширяет терапевтические возможности в этой области. Создана теоретическая база для дальнейшего изучения ампакинов и разработки новых препаратов, воздействующих на глутаматергическую систему.

Практическая значимость подтверждена регистрацией в РФ оригинального препарата Ампассе на основе изученного соединения, а также получением патента на способ его синтеза. Разработанный препарат внедрён в клиническую практику по всей стране. Результаты исследования используются в учебном процессе Ярославского медицинского университета, издано профильное учебное пособие, что способствует подготовке врачей в области клинической фармакологии.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа оформлена традиционно, представлена на 269 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 рисунками и 82 таблицами. Работа выдержана в хорошем литературном стиле и построена по традиционному плану, включающему введение, аналитический обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, изложение результатов, их обсуждение, заключительные выводы, практические рекомендации и библиографический список.

Во введении убедительно обоснована актуальность темы, показана степень её изученности, сформулированы цель и задачи, а также охарактеризованы научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы полностью раскрывает актуальность исследования, показывает спектр нерешенных проблем по теме диссертации. Автор всесторонне подошел к раскрытию взаимосвязи нарушений памяти и дисфункции глутаматергической нейротрансмиссии, а также к подходам в терапии данных нарушений.

Вторая глава детально воспроизводит дизайн, методологию, критерии отбора пациентов, даёт развёрнутую характеристику клинических групп и описывает все использованные методы оценки, включая полноценный статистический анализ. Обращает на себя внимание взвешенность в выборе шкал для анализа нарушений сна, оценки симптомов депрессии и когнитивных нарушений.

Третья глава посвящена результатам исследования и их анализу. Автор подробно описывает доклинические результаты изучения специфической фармакологической активности, фармакокинетики, токсикологии и фармакодинамики модулятора AMPA-рецепторов. Подробно изучается фармакокинетика гидроксиникотиноилглутамата кальция у здоровых добровольцев. Детально изучена безопасность и переносимость применения модулятора AMPA-рецепторов у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Изучена эффективность в терапии когнитивных нарушений, влияние на нарушения сна и коррекцию проявлений симптомов депрессии. Проведена оценка комплексного влияния воздействия на лимбическую систему модулятором AMPA-рецепторов в терапии когнитивных нарушений. Автор корректно обработал результаты доклинических исследований, что позволило перейти к клиническому этапу, что стоит заметить, удастся немногим.

Изучен механизм воздействия на глутаматергическую систему в патогенезе когнитивных нарушений. Представлены результаты,

позволяющие сделать выводы о возможности использования модуляторов АМРА-рецепторов в терапии когнитивных нарушений.

В главе обсуждение проведен сравнительный анализ собственных результатов с данными исследований других авторов, диссертант дает аргументированное объяснение собственных результатов.

Заключением диссертации является формулировка основных выводов работы и представление практических рекомендаций.

Все основные задачи исследования, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и полностью отражают содержание диссертационной работы.

Диссертационная работа Киселева А.В. имеет очевидную практическую ценность.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Дизайны доклинических и клинических исследований соответствуют современным международным и нормативным требованиям, что обеспечило высокую достоверность результатов. Репрезентативность данных подтверждена достаточным объёмом выборки, включающей экспериментальных животных, здоровых добровольцев и пациентов с изучаемой патологией, рандомизированных в группы сравнения.

Основные положения работы прошли апробацию на профильных конференциях и полностью отражены в публикациях в рецензируемых российских и международных изданиях.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях: 32nd The European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, 7–10 сентября 2019 года, Копенгаген, Дания, 34th The European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, 2–5 октября 2021 года, Лиссабон, Португалия, 36th The European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, 7–10 октября 2023 года, Барселона, Испания, Сборник статей VIII Международной научно-

практической конференции «Современные проблемы науки, общества и образования», Пенза, 20 июня 2025 года, XXVII Всероссийский конгресс с международным участием «Давиденковские чтения», 18–19 сентября 2025 года, Санкт-Петербург, II Национальный Конгресс «Спортивная медицина, повышение двигательной активности - основа здоровья нации», 13-14 ноября 2025 года, Москва.

Результаты, полученные в ходе исследования, были использованы в подготовке документации, входящей в состав регистрационного досье на лекарственный препарат «Ампассе раствор для внутривенного введения 5мг/мл». Зарегистрированный лекарственный препарат применяется в лечебной практике на территории Российской Федерации.

Результаты работы внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ при изучении дисциплин - фармакология, клиническая фармакология, для обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия» 5-6 курса. Подготовлено и издано учебное пособие по фармакологии, клинической фармакологии для студентов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия»: «Ампакины — новые нейропротективные препараты».

Основные положения диссертации опубликованы в 16 печатных работах, в том числе 2 работы в изданиях из перечня RSCI/BAK, 13 работ – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus. По теме диссертационного исследования получен 1 патент на изобретение. Диссертация соответствует специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Автором самостоятельно выполнен анализ актуальности и степени изученности проблемы, определены цель и задачи диссертационного исследования, проведен поиск и обзор литературы, разработаны план и дизайн проведения исследования, определены методологические подходы, выполнены анализ, систематизация и интерпретация результатов,

сформулированы основные положения диссертационного исследования, научные выводы и практические рекомендации.

Автореферат содержит все основные положения диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В рамках дискуссии предлагаю обсудить следующие вопросы:

1. Можете ли вы дать объяснение небольшой по объему выборки (124 пациента) для оценки эффективности применения модулятора АМРА-рецепторов у пациентов с ХНМК?
2. Есть ли данные по взаимосвязи тяжести когнитивных нарушений и эффективности применения гидроксиникотиноилглутамата кальция для их коррекции?

Заключение

Диссертационная работа Киселева Алексея Витальевича на тему «Модуляция АМРА-рецепторов в терапии когнитивных нарушений», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, выполненная под консультированием доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Хохлова А.Л., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы раскрытия значимости взаимосвязи хронического нарушения мозгового кровообращения с когнитивной дисфункцией и новых подходов к терапии когнитивных нарушений, имеющей важное значение для неврологии, клинической фармакологии и практического здравоохранения.

По актуальности, научной новизне, проведенному объему исследования диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский

университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор, Киселев Алексей Витальевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук
(14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"

Зырянов Сергей Кенсаринович _____ «06» 07 2026г.

Подпись Зырянова С.К. заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", к.фарм.н.

Максимова Татьяна Владимировна _____

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

