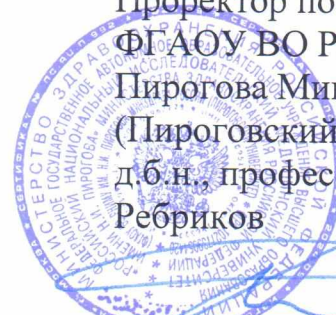


УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России
(Пироговский университет),
д.б.н., профессор РАН Д.В.
Ребриков



«25» июля 2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Киселева Алексея Витальевича на тему «Модуляция AMPA-рецепторов в терапии когнитивных нарушений», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационной темы

Когнитивные нарушения — значимая медико-социальная проблема, обуславливающая снижение качества жизни и утрату трудоспособности. Прогнозируемый рост распространённости деменций связан в том числе с демографическим старением: возраст выступает ключевым фактором риска нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний. На фоне инволюционных изменений это приводит к истощению церебрального резерва и прогрессирующему ухудшению когнитивных функций.

Цереброваскулярные расстройства, обусловленные нарушением мозгового кровоснабжения, характеризуются широким спектром

неврологического дефицита — от умеренных нарушений до тяжёлой инвалидизации. Данная патология представляет серьёзную общественную нагрузку, в том числе за счёт высоких экономических издержек, связанных с оказанием медицинской помощи, снижением производительности труда и необходимостью социальной поддержки.

В клинической практике для коррекции когнитивных расстройств применяют ноотропные и нейропротективные средства, направленные на поддержание нейрональной функции. При этом эффективность существующих препаратов ограничена, а терапевтический эффект нередко достигается лишь при длительном применении, что не всегда соответствует потребностям пациентов. Несмотря на перспективность концепции нейропротекции и многочисленные доклинические данные, клинические испытания нейропротективных веществ не всегда позволяют достичь значимых результатов, что актуализирует поиск новых терапевтических стратегий.

Перспективным направлением неврологических исследований остаётся модуляция синаптической передачи — в частности, воздействие на глутаматергическую систему и регуляция активности AMPA- и NMDA-рецепторов. Разработка соединений, влияющих на синаптическую передачу, способна не только замедлить прогрессирование когнитивных нарушений, но и улучшить качество жизни пациентов, что определяет высокую значимость данного направления в современной фармакологии.

Все это, с учетом прогнозируемого увеличения численности пациентов с когнитивными нарушениями, диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы, в том числе и с целью улучшения прогноза для данной категории больных.

Принимая во внимание описанные выше факты, можно сделать вывод, что диссертационная работа Киселева А.В., посвящённая оценке терапевтического потенциала модуляторов AMPA-рецепторов в коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга, является актуальной и весьма своевременной. Данное исследование, направленное на

получение результатов доклинических и клинических исследований, позволяет провести наиболее полную оценку возможности терапии когнитивных нарушений модулятором AMPA-рецепторов, сформировать новые подходы к пониманию механизмов, лежащих в основе возникновения эксайтотоксичности, и в дальнейшем разработать комплексную стратегию воздействия на лимбическую систему с помощью влияния на глутаматергические нейроны с целью оптимизации терапии в данной категории пациентов.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В диссертационной работе Киселева А.В., впервые проведена разработка и комплексная оценка гидроксиникотиноилглутамата кальция — оригинального ампакина: впервые осуществлён его синтез по оптимизированной схеме, изучены механизм действия (взаимодействие с AMPA-рецепторами, ускорение передачи нервного импульса в гиппокампе), фармакокинетика и полный профиль безопасности (отсутствие мутагенных, иммунотоксических, эмбриотоксических и тератогенных свойств, принадлежность к 5-му классу токсичности), подтверждены ноотропный, антидепрессивный эффекты и улучшение качества сна, а в ходе клинического исследования — эффективность в терапии когнитивных нарушений у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения (улучшение по шкале MoCA относительно плацебо), что демонстрирует перспективность соединения как терапевтического вещества.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор самостоятельно определил цель, задачи и общий дизайн исследования, а также провёл углублённый анализ значительного объёма научной литературы по теме. Им обоснован выбор экспериментальных моделей и методов для изучения механизма действия гидроксиникотиноилглутамата кальция. Непосредственно автором выполнены эксперименты по оценке специфической фармакологической

активности соединения. Участие автора в планировании исследований фармакокинетики и токсикологии, анализе их результатов и подготовке отчётной документации было определяющим. Кроме того, автором выполнена систематизация, визуализация и обобщение полученных данных, которые легли в основу публикаций и текста диссертации.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Результаты работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. В работе изучен новый подход к разработке модуляторов AMPA-рецепторов для терапии когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга. Впервые представлены полные данные по безопасности, фармакокинетики и эффективности гидроксиникотиноилглутамата кальция, на основе которого зарегистрирован препарат Ампассе, уже применяемый в клинической практике РФ. Созданная теоретическая база расширяет понимание механизмов действия ампакинов и задаёт вектор для поиска новых веществ, воздействующих на глутаматергическую систему, что подтверждено патентом и внедрением результатов в практическое здравоохранение.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты исследования внедрены в практическую работу неврологов в неврологических отделениях на территории Российской Федерации, проводящих лечение пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

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».

Рекомендации возможно включать в учебно-методический процесс обучения ординаторов и студентов старших курсов и постдипломной подготовки врачей.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Методологической основой исследования послужил теоретический анализ изучаемой проблемы. Экспериментальный дизайн был построен с выделением контрольных и опытных групп в полном соответствии с поставленными задачами. Надёжность полученных результатов обеспечена применением валидных методик, репрезентативных выборок и корректных подходов к оценке характера распределения данных, что позволило использовать как описательные статистики, так и методы параметрического и непараметрического анализа. Воспроизводимость экспериментальных данных подтверждена проверкой на сходимость результатов. Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных данных. Основные положения диссертации достаточно отражены в печатных работах автора, доложены в том числе на всероссийских и международных конгрессах и научно-практических конференциях. Как итог проведенного исследования диссертантом представлены обоснованные и достоверные положения, выводы, практические рекомендации, которые были внедрены в клиническую практику.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражено 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.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 269 страницах, включает 33 рисунка и 82 таблицы. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и главы, посвященной их обсуждению), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, включающего 317 источников (43 отечественных и 274 зарубежных источников) и приложений.

Название работы четко отражает суть диссертации. В разделе «Введение» автором убедительно обосновывается актуальность и необходимость проведения представленной работы. Цель диссертации исследования сформулирована четко и лаконично, задачи конкретны и полностью соответствуют цели изучения. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертации сформулированы правильно и отражают отличительные особенности выполненной работы. В главе «Обзор литературы» представлены современные аспекты исследуемого вопроса. Автор хорошо раскрыл потенциал терапевтического влияния на глутаматергическую систему в контексте воздействия на долговременную потенцию. В главе «Материалы и методы» достаточно подробно изложены критерии отбора и методы обследования пациентов, использованные методы диагностики, методы статистического анализа. Автор очень тщательно подошел к выбору методов оценки специфической фармакологической активности. В главах «Результаты» и «Обсуждение» подробно представлено описание полученных результатов, которые наглядно проиллюстрированы таблицами и рисунками, проведен обобщенный анализ полученных данных, а также сравнение результатов проведенного исследования с данными литературы. Автор проделал огромную работу по обобщению всех данных полученных в рамках доклинических и клинических исследований.

Анализ диссертационного исследования Киселева А.В. позволяет сделать вывод о том, что оно является законченным трудом, в котором достигнута изначально поставленная цель и решены predetermined

задачи. Автореферат полностью соответствует материалу, изложенному в работе. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В рамках дискуссии предлагается обсудить следующий вопрос:

1. Учитывая влияние модуляторов АМРА-рецепторов на эксайтотоксичность, стоит ли продолжить исследования по эффективности применения данной группы препаратов у пациентов с другим нозологиями?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационное исследование 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 по оценке терапевтического потенциала модуляторов АМРА-рецепторов в коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга, имеющей важное значение для 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 протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Киселев Алексей Витальевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

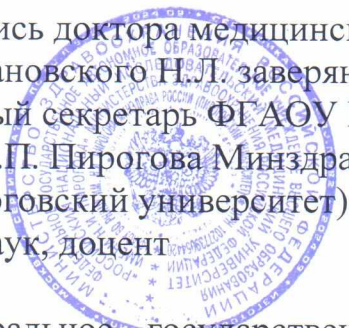
Отзыв подготовлен заведующим кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П. В. Сергеева института биомедицины (МБФ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН Шимановским Николаем Львовичем

Настоящий отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева института биомедицины (МБФ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), протокол № 17 от «29» июля 2026 года и направляется в диссертационный совет 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П. В. Сергеева
института биомедицины (МБФ)
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет),
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
(14.00.25. Фармакология,
клиническая фармакология)

Н.Л. Шимановский

Подпись доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН
Шимановского Н.Л. заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский университет),
д.м.наук, доцент



О.М. Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1. Тел. +7 (495) 434-05-43, e-mail: rsmu@rsmu.ru