

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Журавлевой Марины Владимировны 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

Когнитивные нарушения представляют собой значимую медико-социальную проблему, обусловленную старением населения и ростом распространённости цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний. Согласно эпидемиологическим данным, деменция регистрируется у 6–7 % лиц старше 65 лет, тогда как умеренные когнитивные расстройства выявляются у 10–17 % пожилых людей, что в 2–3 раза чаще. Сосудистые поражения головного мозга, включая инсульты и хроническую ишемию, вносят существенный вклад в снижение церебрального резерва и прогрессирование когнитивного дефицита. Ежегодно инсульт переносят около 15 млн человек, причём у трети из них сохраняются стойкие нарушения, что обуславливает высокие экономические и социальные издержки.

В связи с этим актуален поиск эффективных фармакологических стратегий коррекции когнитивных расстройств. Ноотропные и нейропротективные средства рассматриваются как перспективные агенты, однако их клиническая эффективность остаётся ограниченной, а побочные эффекты требуют дальнейшего изучения. Особое внимание уделяется глутаматергической системе, в частности модуляции NMDA- и АМРА-рецепторов. Несмотря на более чем 1000 доклинически активных соединений и свыше 200 проведённых клинических испытаний, большинство нейропротекторов не подтвердили своей результативности в реальной клинической практике. Таким образом, разработка новых когнитивных стимуляторов и нейропротекторов является приоритетным направлением

современной фармакологии и неврологии, позволяющим не только замедлить прогрессирование заболеваний, но и существенно повысить качество жизни пациентов.

В связи с этим, представляется актуальным поиск новых соединений, механизм действия которых направлен на стабилизацию глутаматергической нейротрансмиссии.

Достоверность и новизна результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Киселевым А.В., подтверждена строгим соблюдением методологии и статистического анализа. Выбор доклинических методов был строго научно обоснован, выборка пациентов была репрезентативной, а методы диагностики были выбраны с учетом последних достижений в области фармакологии. Все этапы исследования проводились с использованием современных методик, что позволяет считать результаты работы воспроизводимыми и обоснованными.

В рамках работы предложен новый класс когнитивных стимуляторов — ампакины, и продемонстрирована их эффективность при хронической цереброваскулярной патологии. Осуществлён синтез гидроксиникотиноилглутамата кальция с улучшенной растворимостью, пригодного для внутривенного введения; усовершенствованная схема синтеза повышает чистоту и снижает риск побочных эффектов.

Изучен механизм действия: соединение связывается с AMPA-рецепторами, ускоряет синаптическую передачу в гиппокампе и ослабляет экспериментальную амнезию, причём этот эффект блокируется специфическим антагонистом. Ноотропная активность подтверждена на модели активного избегания: под влиянием препарата обучение животных происходило достоверно быстрее по сравнению с контролем.

Проведены фармакокинетические исследования на животных и добровольцах. Токсикологический профиль показал отсутствие мутагенных, иммунотоксических, эмбриотоксических и тератогенных эффектов; соединение отнесено к классу малотоксичных веществ. В клинических испытаниях безопасность препарата сопоставима с плацебо. Дополнительно

выявлены антидепрессивный эффект и улучшение качества сна. В контролируемом исследовании у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью препарат достоверно превзошёл плацебо по основным шкалам когнитивной оценки, что подтверждает его перспективность для терапии когнитивных нарушений сосудистого генеза.

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

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативным объёмом выборки и методологически корректным дизайном исследования, полностью соответствующим поставленной цели. Все процедурные аспекты детально описаны. Основные выводы и практические рекомендации обоснованы, логически следуют из комплексного анализа эмпирического материала и позволяют дать исчерпывающие ответы на все исследовательские вопросы.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов работы

Научно-практическая значимость диссертации Киселева А.В. заключается в создании инновационного подхода к разработке нового класса лекарственных средств, механизм действия которых обусловлен модуляцией АМРА - рецепторов и может быть использован для терапии ряда неврологических заболеваний.

Впервые представлены данные исследования нового соединения, включающие в себя полные данные по безопасности, специфической фармакологической активности, фармакокинетике, и клинической эффективности. Полученные данные существенно расширяют возможность терапии когнитивных нарушений у пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Разработана теоретическая и практическая основа для дальнейшего изучения возможности применения ампакинов в коррекции нарушений глутаматной нейротрансмиссии.

Практическая реализация результатов работы подтверждается выходом в клиническую практику на территории Российской Федерации препарата, механизм действия которого основан на модуляции активности АМРА-

рецепторов, что подтверждается регистрационным удостоверением и патентом на изобретение. Материалы исследования интегрированы в учебный процесс Ярославского медицинского университета, издано профильное учебное пособие, что способствует совершенствованию подготовки 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 академическом 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 и приложения.

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

Подробный анализ литературы демонстрирует глубокое знание проблемы автором и его способность критически оценивать существующие направления терапевтических подходов к коррекции когнитивных нарушений.

Вторая глава детально воспроизводит дизайн, методологию, описание доклинических моделей, критерии отбора пациентов, включает все использованные методы оценки, включая полноценный статистический анализ, в которой автор тщательно подошел к выбору методов оценки фармакодинамики.

Третья глава посвящена результатам исследования и их анализу. Автор подробно описывает доклинические результаты изучения специфической фармакологической активности, фармакокинетики, токсикологии и фармакодинамики гидроксиникотиноилглутамата кальция. Благодаря тщательному анализу результатов фармакодинамики и фармакокинетики автору удалось правильно рассчитать режим дозирования и корректно составить схему оценки эффективности у пациентов. Приведены результаты изучения фармакокинетики данного соединения у здоровых добровольцев.

Детально изучена безопасность и переносимость применения модулятора АМРА-рецепторов у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Изучена эффективность применения модулятора АМРА-рецепторов. Проведено изучение воздействия на коррекцию когнитивных нарушений, влияние на нарушения сна и коррекцию проявлений симптомов депрессии по шкалам MoCA, MADRS, SF36, PSQI. Проведена оценка влияния на концентрацию серотонина в крови добровольцев.

Изучен механизм воздействия на глутаматергическую систему в патогенезе когнитивных нарушений. Представлены результаты, позволяющие сделать выводы о перспективности применения модуляторов АМРА-рецепторов в терапии когнитивных нарушений.

В главе обсуждение проведен анализ собственных результатов в сравнении с данными исследований других авторов, диссертант дает развернутое обоснование собственных результатов, аргументированно показывая преимущества своего подхода.

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 явную практическую ценность.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Надёжность результатов гарантирована соблюдением стандартов доказательной медицины. Достоверность полученных результатов подтверждается оценкой государственных институтов таких как Минздрав и Роспатент. Дизайн доклинических и клинических исследований соответствует требованиям GCP и GLP. Полученные результаты согласуются с данными независимых исследований. Основные выводы прошли апробацию на конференциях и опубликованы в ведущих рецензируемых журналах.

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 для регистрации лекарственного препарата на основе гидроксиникотиноилглутамата кальция. Результаты исследования применяются 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. Автор непосредственно провел экспериментальное изучение специфической фармакологической активности препарата.

Автореферат содержит все основные положения диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В рамках дискуссии предлагаю обсудить следующий вопрос:

1. Считает ли автор целесообразным изучение возможности применения модуляторов AMPA-рецепторов в восстановительном периоде у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения с целью коррекции когнитивных нарушений?

2. Есть ли результаты применения в реальной клинической практике результатов диссертационной работы?

Заключение

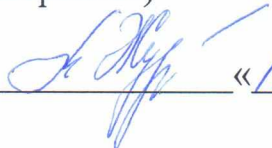
Диссертационная работа Киселева Алексея Витальевича на тему «Модуляция AMPA-рецепторов в терапии когнитивных нарушений», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, выполненная под консультированием доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Хохлова А.Л., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы по поиску подходов к терапии когнитивных нарушений путем коррекции глутаматергической нейротрансмиссии у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения, имеющей важное значение для развития клинического 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 (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ
ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Журавлева Марина Владимировна  «10» 07 2026г.

Подпись Журавлевой М.В. заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская О.Н. 

Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ
ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Почтовый адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2,
Телефон: (495) 609-14-00; E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru Сайт: www.sechenov.ru