

ОТЗЫВ

**доктора медицинских наук, доцента, главного научного сотрудника
научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации
«Российский научно-исследовательского нейрохирургического института
имени профессора А.Л. Поленова» (филиал Федерального
государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации) Воробьева Сергея
Владимировича на автореферат диссертации 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 темы

Актуальность проведенного исследования не вызывает сомнения. Цереброваскулярная патология (в том числе хроническая) занимает второе место в качестве причины развития нарушения высших мозговых функций. При этом было установлено, что на фоне развития хроническом ишемии мозга отмечается нарушение работы различных компонентов глутаматергической системы. Среди них выделяют AMPA-рецепторы, играющие важную роль в реализации механизмов пластичности головного мозга, внося вклад в организацию процессов памяти и обучения. Их дисфункция в значительной степени влияет на развитие когнитивного дефицита, вследствие чего активная модуляция работы данных рецепторов является перспективным направлением воздействия на патогенетические механизмы развития этого синдрома. Такой способностью обладает класс ампакинов – положительных аллостерических модуляторов AMPA-рецепторов. Их действие реализуется по нескольким направлениям. С одной стороны, они обладают способностью за счет оптимизации работы глутаматергической системы усиливать синаптическую передачу. С другой стороны, показана их способность увеличивать экспрессию

нейротрофических факторов (например, BDNF и NGF) за счет активации ряда специфических сигнальных путей, что, в свою очередь, обеспечивает улучшение выживания нейронов, а также способствует росту новых клеток и формированию синаптических связей в условиях гипоксии, приводя к восстановлению и укреплению нарушенных нейронных сетей.

Практическую значимость представленной работы подтверждают данные доклинических и ранних клинических исследований ряда соединений, рассматриваемого класса. В частности, использование отдельных ампакинов в экспериментальных моделях церебральной ишемии продемонстрировало способность снижать объём зоны повреждения, а также положительно влиять на состояние когнитивных функций. В пилотных исследованиях у пациентов с когнитивными расстройствами сосудистого генеза фиксировали улучшение исполнительных функций и скорости обработки информации на фоне терапии этими препаратами. Полученные результаты позволяют говорить о модуляторах AMPA-рецепторов как о новой классе препаратов, имеющем перспективы использования в рамках комплексной стратегии терапии когнитивных расстройств при хронической цереброваскулярной патологии, что, определяет актуальность проведения исследований для дальнейшего изучения их профиля безопасности, а также эффективности.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов исследования, выполненного Киселевым А.В., подтверждается достаточными экспериментальными данными и объемом клинических исследований, соответствующих требованиям GCP, GL, а также эффективными методами статистического анализа, позволяющими охарактеризовать полученные результаты.

В работе обоснована принципиальная возможность применения ампакинов для коррекции когнитивных расстройств у пациентов с

хронической ишемией головного мозга на примере гидроксиникотиноилглутамат кальция.

Исследование особенностей фармакодинамики продемонстрировала, способность данного соединения связывается с АМРА-подтипом глутаматных рецепторов и ускорять синаптическую передачу в гиппокампе.

Проведено комплексное изучение специфической фармакологической активности, фармакокинетики, и безопасности гидроксиникотиноилглутамат кальция. Значение ЛД₅₀ (1995 мг/кг) позволяет отнести соединение к V классу малотоксичных веществ. При изучении безопасности и переносимости в клинических исследованиях, установлено, что частота нежелательных явлений и отклонения показателей лабораторных данных в основной группе, получающей препарат, не отличалась от таковых в группе плацебо.

При проведении клинической апробации установлена способность положительно влиять на состояние когнитивной сферы, а также снижать выраженность симптомов депрессии у рассматриваемой когорты пациентов.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов работы

Значимость работы Киселева А.В. для науки и практики заключается в изучении новых подходов к терапии когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией.

Практическая реализация результатов работы подтверждается регистрацией нового лекарственного препарата «Ампассе», механизм действия которого основан на модуляции активности глутаматергических нейронов. 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.

Основные выводы прошли апробацию на конференциях и опубликованы в ведущих рецензируемых журналах.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы оформлен традиционно, в соответствии с ГОСТом, иллюстрирован достаточным количеством рисунков и таблиц, повышающих наглядность исследования. Структура автореферата выдержана в научном стиле, построена по классическому плану, отражает основные разделы диссертации, такие как введение, аналитический обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, изложение результатов, их обсуждение, заключительные выводы, практические рекомендации и библиографический список и приложения.

Подробно дан анализ результатов исследования гидроксиникотиноилглутамата кальция: описаны результаты доклинических и клинических испытаний (фармакокинетика, токсикология, безопасность у пациентов с ХНМК). Приведены данные оценки его эффективности в рамках коррекции когнитивных нарушений, сна, а также депрессивных симптомов (по шкалам MoCA, MADRS, SF36, PSQI), посредством влияния на глутаматные рецепторы. Результаты подтверждают перспективность изучения применения модуляторов AMPA-рецепторов в терапии когнитивных нарушений.

Все основные задачи исследования, положения, выводы и практические рекомендации тщательно обоснованы, соотносятся друг с другом и закономерно обобщают проведенное исследование, они в полной мере изложены в автореферате и отражают содержание диссертационной работы.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по автореферату диссертации нет.

Заключение

Диссертация Киселева Алексея Витальевича на тему «Модуляция AMPA-рецепторов в терапии когнитивных нарушений», является законченной

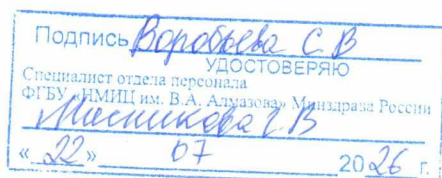
научно-квалификационной работой. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II, Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «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.

Доктор медицинских наук, доцент, (Ч.О.И. Нервине Боледжи)
главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации «Российский научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова» (филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Воробьев Сергей Владимирович _____ «21» июля 2026 г.

Подпись Воробьева С.В. заверяю

Почтовый адрес: 191014, Санкт-Петербург,
ул. Маяковского, д. 12.



ОТЗЫВ

доктора биологических наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории фармакологии неврологических заболеваний отдела нейropsychофармакологии, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Ганьшиной Тамары Сергеевны на автореферат диссертации Киселева Алексея Витальевича на тему «Модуляция AMPA-рецепторов в терапии когнитивных нарушений», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы

Хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) занимают лидирующее место в структуре цереброваскулярной патологии, а связанные с ними когнитивные расстройства являются одной из главных причин инвалидизации и снижения качества жизни пациентов. Существующие терапевтические стратегии, включающие мемантин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы, имеют ограниченную эффективность, особенно при легких и умеренных когнитивных нарушениях, и не воздействуют на ключевые патогенетические механизмы. В основе прогрессирования когнитивного дефицита при ХНМК лежит глутаматергическая дисфункция, характеризующаяся патологической гиперактивацией NMDA-рецепторов с развитием эксайтотоксичности и одновременным снижением AMPA-опосредованной нейротрансмиссии, ответственной за память и обучение. Это создает объективную необходимость в разработке новых подходов к модуляции глутаматергической системы.

Несмотря на перспективность данного направления, практическое применение модуляторов глутаматных рецепторов сталкивается с рядом нерешенных проблем — многие потенциальные соединения показывают высокую эффективность в экспериментах, но не демонстрируют достоверных клинических результатов. В связи с этим актуальным является дальнейшее изучение механизмов действия и поиск оптимальных способов коррекции

глутаматергической системы у пациентов с ХНМК. Разработка таких патогенетически обоснованных методов терапии позволит восполнить существующий пробел в лечении сосудистых когнитивных расстройств, что определяет несомненную научную и практическую значимость диссертационного исследования.

Достоверность и новизна результатов

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в создании инновационного подхода к разработке нового класса лекарственных средств, механизм действия которых обусловлен модуляцией AMPA рецепторов и может быть использован для терапии ряда неврологических заболеваний. Представлены результаты впервые разработанного автором нового соединения, включающие в себя полные данные по безопасности, специфической фармакологической активности, фармакокинетике и клинической эффективности, которые существенно расширяют возможность терапии когнитивных нарушений у пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения.

Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Киселевым А.В., обеспечена четким соответствием требованиям методологии и статистического анализа. Выбор доклинических методов был научно обоснован, выборка пациентов в клинических исследованиях была репрезентативной, а методы оценки эффективности были тщательно подобраны с учетом результатов предыдущих исследований и последних наблюдений в области фармакологии и неврологии. Все исследования проводились с использованием современных методик, что позволяет считать результаты работы воспроизводимыми и обоснованными. Выводы и практические рекомендации тщательно обоснованы и закономерно обобщают проведенное исследование и дают исчерпывающие ответы на все поставленные вопросы.

Практическая реализация результатов работы подтверждается клиническим применением препарата, механизм действия которого

обусловлен воздействием на АМРА-рецепторы. Материалы исследования используются в учебном процессе Ярославского медицинского университета, издано профильное учебное пособие, способствуя подготовке врачей в области клинической фармакологии.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Текст автореферата написан в научном стиле, проиллюстрирован большим количеством рисунков и таблиц. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы логично и в соответствии с целями и задачами данной работы. Заключение 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 важную практическую значимость.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

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.

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.

Доктор биологических наук
(14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология)
профессор, главный научный сотрудник
лаборатории фармакологии неврологических
заболеваний отдела нейropsychofармакологии,
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «ФИЦ
оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических
технологий»
Ганьшина Тамара Сергеевна Ганьшина «23» 07 2026г.

Подпись Ганьшиной Т.С. заверяю
Ученый секретарь, кандидат биологических наук,
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «ФИЦ
оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических
технологий»
Васильева Е.В. Васильева «23» 07 2026г.

Почтовый адрес: 125315, Москва, ул.Балтийская, д. 8



ОТЗЫВ

доктора фармацевтических наук, начальника лаборатории микробиологии ФГБУ Научный Центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России Гунар Ольги Викторовны на автореферат диссертации 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 расстройства представляют собой одну из наиболее значимых клинических проблем современности, что обусловлено неуклонным старением мирового населения и ростом нейродегенеративных заболеваний. Распространённость деменции среди лиц старше 65 лет составляет приблизительно 10%, тогда как умеренные когнитивные нарушения выявляются почти у 24% пожилых людей.

В ответ на столь высокую распространённость активно ведутся исследования ноотропных и нейропротективных средств. Среди мишеней особое место занимают АМРА-рецепторы — основные медиаторы быстрой возбуждающей передачи в центральной нервной системе. Доклинические исследования подтверждают, что такие модуляторы способны восстанавливать синаптическую пластичность и улучшать когнитивные функции в экспериментальных моделях. Тем не менее, клинические данные остаются противоречивыми: одни исследования демонстрируют умеренное улучшение, другие не выявляют значимого эффекта. Несмотря на это, поиск безопасных и эффективных модуляторов АМРА-рецепторов продолжает оставаться приоритетным направлением нейрофармакологии, поскольку углублённое понимание их механизмов действия может открыть новые терапевтические горизонты.

Достоверность и новизна результатов

Обоснованность выводов диссертационной работы А.В. Киселёва не вызывает сомнений благодаря строгому соблюдению принципов методологического планирования и статистической обработки данных. Выбор доклинических моделей аргументирован с научных позиций, клиническая выборка обладает достаточной репрезентативностью, а критерии оценки терапевтической эффективности подобраны с учётом как результатов экспериментов на животных, так и актуальных данных современной нейрофармакологии и неврологии. Использование передовых аналитических методик на всех этапах исследования обеспечивает воспроизводимость полученных результатов и их фактическую достоверность.

В работе впервые убедительно продемонстрирована потенциальная возможность применения ампакинов в качестве средства коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга. В качестве наиболее перспективного соединения предложен гидроксиникотиноилглутамат кальция — оригинальная субстанция, относящаяся к новому классу положительных модуляторов AMPA-рецепторов.

Следует отметить что все клинические исследования получили одобрение локальных этических комитетов.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов работы

Значимость работы Киселева А.В. для науки и практики заключается в изучении взаимосвязи когнитивных нарушений и повреждения глутаматергической нейротрансмиссии у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Впервые оценена безопасность применения, специфическая фармакологическая активность, фармакокинетика и клиническая эффективности гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Практическая реализация результатов работы подтверждается клиническим применением гидроксиникотиноилглутамата кальция. Материалы исследования используются в учебном процессе Ярославского медицинского университета, издано профильное учебное пособие.

Общая характеристика работы

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

Проведенный анализ литературы описывает существующую проблему и варианты ее решения, что позволило сформировать цели и задачи данного исследования.

Вторая глава подробно описывает дизайн, методологию, доклинические модели, критерии включения пациентов и статистический анализ.

Третья глава диссертационной работы содержит изложение и интерпретацию экспериментальных данных, полученных в ходе комплексного исследования. В ней последовательно представлены итоги доклинического этапа, касающиеся изучения специфической фармакологической активности, фармакокинетических параметров, токсикологических характеристик и фармакодинамических свойств гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Подробно проанализированы аспекты безопасности применения изучаемого положительного модулятора AMPA-рецепторов у пациентов с

хронической цереброваскулярной недостаточностью. Приведены данные об эффективности данного соединения в отношении не только купирования когнитивного дефицита, но и коррекции нарушений сна и редукции депрессивной симптоматики. Благодаря тщательному подбору терапевтических дозировок, основанному на результатах доклинических экспериментов, автору удалось убедительно продемонстрировать высокую степень согласованности между данными, полученными на животных, и клиническими наблюдениями.

Совокупность приведённых в главе результатов позволяет обоснованно заключить, что применение модуляторов АМРА-рецепторов представляет собой перспективное направление в терапии когнитивных расстройств, а гидроксиникотиноилглутамат кальция является многообещающим кандидатом для дальнейшего клинического внедрения.

В главе Обсуждение проведена оценка собственных результатов, которые автор сравнивает с данными других исследований.

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 важную практическую значимость для клинического здравоохранения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Валидность результатов обеспечена соблюдением стандартов GCP и GLP. Полученные результаты коррелируют с данными российских и международных исследований. Основные выводы прошли апробацию на конференциях и опубликованы в ведущих рецензируемых журналах.

Результаты, полученные в ходе исследования, послужили основой для разработки нового препарата для терапии когнитивных нарушений.

Подготовлено и издано учебное пособие по фармакологии, клинической фармакологии для студентов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия»: «Ампакины — новые нейропротективные препараты».

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.

Следует отметить, что непосредственно автор провел экспериментальное изучение специфической фармакологической активности препарата, что нашло отражение в диссертации и автореферате.

Автореферат содержит все основные положения диссертационного исследования.

Замечания по работе

Критические замечания по диссертации отсутствуют.

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 по оценке перспективности использования модуляторов АМРА-рецепторов в терапии заболеваний, в патогенезе которых лежит механизм эксайтотоксичности, имеющей важное теоретическое и практическое значение для отечественного 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.

Доктор фармацевтических наук (14.04.02. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), начальник лаборатории микробиологии
Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

Гунар Ольга Викторовна Гунар «14» июля 2026г.

Подпись Гунар О.В. заверяю

Главный специалист по кадрам
Сурикова Е.В.
«16» июля 2026г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Почтовый адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

e-mail: gunar@expmed.ru

телефон +7 495-121-06-00 доб.3236

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, профессора кафедры медицинской генетики Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Дурнева Андрея Дмитриевича на автореферат диссертации 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 темы

Возраст-ассоциированное прогрессирование мнестических расстройств сопровождается выраженным снижением качества жизни, потерей автономности, инвалидностью и ростом финансового бремени для здравоохранения. Изучение ампакинов — модуляторов AMPA-рецепторов — является крайне востребованным направлением, поскольку именно AMPA-рецепторы обеспечивают основу быстрой глутаматергической передачи, необходимой для синаптической пластичности, запоминания и долговременной потенциации, функциональная активность которых ослабевает с возрастом и при нейродегенеративных процессах. Положительные аллостерические модуляторы потенцируют эндогенный глутаматергический сигнал, не вызывая его гиперстимуляции, что позволяет достичь улучшения когнитивных функций и повышения уровня нейротрофинов (в частности BDNF), избегая при этом токсических эффектов, связанных с избыточным возбуждением нейронов. Следовательно, создание таких препаратов является перспективной стратегией для разработки патогенетически ориентированной и безопасной терапии деменции, возрастных нарушений памяти и болезни Альцгеймера.

Ценность для науки и практики результатов работы

Теоретическая значимость представленной работы заключается в научном обосновании инновационных направлений фармакотерапии неврологических расстройств посредством использования модуляторов AMPA-рецепторов, относящихся к новому поколению биологически активных соединений. Данное исследование существенно дополняет существующие подходы к коррекции когнитивного дефицита у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Помимо этого, полученные

экспериментальные и клинические данные формируют фундамент для последующего изучения терапевтического потенциала ампакинов при широком спектре нервно-психических заболеваний. Практическая ценность работы подкрепляется оформленным патентом на изобретение и успешной государственной регистрацией оригинального лекарственного средства, а также его внедрением в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Целевые установки и сопряжённые с ними задачи изложены в работе чётко и логически непротиворечиво. Для достижения поставленных целей применён релевантный набор доклинических моделей и клинических инструментов обследования, охватывающий широкий спектр лабораторно-инструментальных параметров и методов статистического анализа. Выполнение исследования одобрено независимыми локальными этическими комитетами. Полученные выводы и разработанные практические рекомендации характеризуются высокой степенью обоснованности и статистической достоверностью.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате последовательно изложены все основные этапы диссертационного исследования. Материал представлен в научно-академическом ключе, сопровождается обширным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Защищаемые положения, итоговые выводы и практические рекомендации сформулированы аргументированно, полностью соответствуют поставленным цели и задачам работы.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний или замечаний, требующих обсуждения, по материалам диссертационной работы, изложенным в автореферате диссертационной работы, не имеется.

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, имеющей важное научное и практическое значение для клинической фармакологии.

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.

Доктор медицинских наук
(3.3.6. (14.00.25) Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки), 1.5.7. (03.00.15) Генетика
(медицинские науки)), профессор, академик РАН,
профессор кафедры медицинской генетики
Института высшего и дополнительного профессионального
образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»

Дурнев Андрей Дмитриевич _____ «04» сентября 2026г.

Подпись академика РАН А.Д. Дурнева _____
Ученый секретарь «Медико-генетического научного центра
имени академика Н.П. Бочкова», _____
кандидат медицинских наук _____ Воронина Екатерина Сергеевна

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Почтовый адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, дом 1
Телефон: +7(499) 612-86-07, E-mail: mgnc@med-gen.ru, Сайт: <https://med-gen.ru/>

ОТЗЫВ

доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего лабораторией химического изучения биологически активных соединений микробного происхождения ФГБНУ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе (ФГБНУ «НИИНА») Левшина Игоря Борисовича на автореферат диссертации 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

Прогрессирующие нарушения памяти в пожилом возрасте критически снижают качество жизни, ведут к утрате автономности, инвалидизации и нарастанию социально-экономического бремени на систему здравоохранения. Изучение модуляторов АМРА-рецепторов (ампакинов) крайне актуально для терапии когнитивных нарушений у пожилых пациентов, так как эти рецепторы обеспечивают основную быструю синаптическую передачу глутамата, критически важную для синаптической пластичности, процессов памяти и долгосрочной потенциации (LTP), которые угасают при старении и нейродегенерации. Положительные аллостерические модуляторы АМРА-рецепторов усиливают естественный глутаматергический сигнал без его чрезмерной активации, что позволяет улучшить когнитивные функции и стимулировать выработку нейротрофических факторов (например, BDNF), избегая при этом риска эксайтотоксичности и гибели нейронов. Разработка таких соединений открывает перспективные возможности для создания безопасной и патогенетически обоснованной терапии деменции, возрастной потери памяти и болезни Альцгеймера.

Ценность для науки и практики результатов работы

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в разработке новых подходов к терапии неврологических заболеваний с помощью нового класса лекарственных средств (модуляторов АМРА рецепторов). Данное исследование расширяет возможность терапии когнитивных нарушений у пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Созданы наработки для дальнейших исследований эффективности применения ампакинов в терапии различных неврологических заболеваний. Практическая значимость проведенного исследования заключается в том, что на основании результатов

исследования получен патент на изобретение и зарегистрировано новое лекарственное средство. Результаты диссертационной работы используются в клинической практике на территории Российской Федерации.

Достоверность и новизна результатов диссертации

В данной работе четко и логично были сформулированы цели и задачи. Для решения поставленных задач были применены подходящие доклинические методы исследования и клинические методы оценки пациентов, включая набор лабораторно-инструментальных методик и статистический анализ. Проведение данного исследования было одобрено независимыми локальными этическими комитетами. Полученные выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате корректно представлены все основные разделы проведенного диссертационного исследования. Текст автореферата написан в научном стиле, проиллюстрирован большим количеством рисунков и таблиц. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы логично и в соответствии с целями и задачами данной работы.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Киселева Алексея Витальевича на тему «Модуляция АМРА-рецепторов в терапии когнитивных нарушений», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное научное и практическое теоретическое значение для клинической фармакологии.

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-

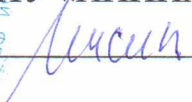
протокол № УС-1, а ее автор, Киселев Алексей Витальевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор фармацевтических наук (специальность 15.00.02
«Фармацевтическая химия и фармакогнозия»,
профессор, заведующий лабораторией
химического изучения биологически
активных соединений микробного
происхождения ФГБНУ «НИИНА»
Левшин Игорь Борисович



«17» 08 2026г.

Подпись Левшина И.Б. заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИНА»,
к.х.н. Кисиль О.В.



ФГБНУ Научно-исследовательский по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе
Почтовый адрес: 119021 г. Москва, Большая Пироговская ул. 11
Телефон: +7(499)246-9980; E-mail: instna@sovintel.ru; Сайт: <https://www.gause-inst.ru/>

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», профессора Рудаковой Ирины Геннадьевны на автореферат диссертации 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 темы

Актуальность исследования обусловлена высокой распространенностью и серьезными клинико-социальными последствиями когнитивных нарушений у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

По мере прогрессирования хронической ишемии мозга страдают структуры, критически важные для памяти, внимания и исполнительных функций, что ведёт к снижению качества жизни, утрате бытовой и социальной самостоятельности, а в ряде случаев — к формированию деменции. При этом патогенез таких нарушений носит сложный, многофакторный характер: наряду с биоэнергетическим дефицитом и оксидантным стрессом ключевую роль играет дисбаланс в работе глутаматергической системы. Избыточная активация глутаматергических рецепторов (в частности, AMPA-рецепторов) на фоне ишемии запускает каскад событий, ведущий к эксайтотоксичности — повреждению и гибели нейронов.

Научная актуальность работы заключается в недостаточной изученности тонких механизмов взаимодействия глутаматергической системы с другими звеньями патогенеза ХНМК (нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера) на разных стадиях заболевания. Существующие клинические данные о эффективности глутаматергических модуляторов при сосудистых когнитивных нарушениях требуют дальнейшего уточнения: необходимы исследования, которые бы определили оптимальные мишени для вмешательства, выявили предикторы ответа на терапию и оценили её безопасность в долгосрочной перспективе. Практическая значимость состоит в том, что результаты такой работы позволят расширить арсенал средств для лечения ХНМК.

Ценность для науки и практики результатов работы

Проведенное диссертационное исследование показало возможность терапии когнитивных нарушений посредством воздействия на глутаматергическую систему с помощью нового класса лекарственных препаратов (Ампакинов).

Продemonстрирована безопасность применения гидроксиникотиноилглутамата кальция, как одного из представителей класса Ампакинов. Проведены исследования по подтверждению специфической фармакологической активности, фармакокинетики, и клинической эффективности. Полученные данные расширяют представление о взаимосвязи регуляции лимбической системы и терапии когнитивных нарушений.

Практическая реализация результатов работы подтверждается изданием учебного пособия по фармакологии, клинической фармакологии для студентов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия»: «Ампакины — новые нейропротективные препараты». Результаты, полученные в ходе исследования, послужили основой для разработки нового лекарственного препарата Ампасе, что подтверждается регистрационным удостоверением и патентом на изобретение. Данный препарат активно применяется врачами на территории Российской Федерации.

Достоверность и новизна результатов

В данной работе были логично и конкретно сформулированы цели и задачи. С целью решения поставленных задач были применены подходящие методы доклинических исследований и исследования пациентов, включая набор лабораторно-инструментальных методик и статистический инструментарий. Следует подчеркнуть, что проведение данного исследования было одобрено независимым локальными этическими комитетами. Полученные выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате корректно представлены все основные разделы проведенного диссертационного исследования. Текст автореферата написан в строгом академическом стиле, проиллюстрирован большим количеством рисунков и таблиц. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы логично и в соответствии с целями и задачами данной работы.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

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, имеющей важное научное и практическое теоретическое значение для клинической фармакологии.

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.

Профессор кафедры неврологии
факультета усовершенствования врачей
Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения
Московской области
"Московский областной
научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского"
д.м.н., профессор

14.00.13. Неврологические болезни

Подпись д.м.н., профессора Рудаковой И.Г. заверяю.
Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
д.м.н., профессор



Рудакова Ирина Геннадьевна

18.08.2026

Берестень Н.Ф.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.
Владимирского».

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: mz_moniki_info@mosreg.ru

www.monikiweb.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, доцента кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ Емелина Андрея Юрьевича на автореферат диссертации 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 исследования. Когнитивные расстройства представляют собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем современности, что обусловлено неуклонным старением популяции, увеличением продолжительности жизни и ростом распространённости нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время с деменцией живут более 55 млн человек, причём ежегодно регистрируется около 10 млн новых случаев; согласно прогнозам, к 2050 году эта цифра может возрасти до 139 млн. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) выявляются почти у 24% пожилого населения, при этом ежегодный уровень конверсии УКН в деменцию достигает 10–15. Многие годы активно ведутся исследования ноотропных и нейропротективных средств, направленных на замедление нейродегенерации и восстановление когнитивных функций. Однако, несмотря на многообещающие результаты доклинических экспериментов, их клиническая эффективность остаётся крайне ограниченной: кумулятивный показатель успешности разработки новых нейропротекторов не превышает 2%, а большинство кандидатов терпят неудачу на поздних фазах клинических испытаний. Это обуславливает острую необходимость поиска новых фармакологических мишеней и терапевтических стратегий, направленных на коррекцию ключевых нейрохимических дисфункций, в частности — глутаматергической системы, играющей центральную роль в механизмах синаптической пластичности, нейротоксичности и когнитивного дефицита при хронической церебральной ишемии. Перспективным направлением является дифференцированная модуляция ионотропных глутаматных

рецепторов (NMDA и AMPA), позволяющая одновременно ограничить эксайтотоксическое повреждение и восстановить нарушенную нейротрансмиссию, что открывает новые возможности для патогенетически обоснованной терапии сосудистых когнитивных расстройств и определяет несомненную научную и практическую значимость настоящего исследования.

Ценность для науки и практики результатов работы. Теоретическая значимость исследования состоит в углублённом понимании патогенетической роли глутаматергической системы в формировании когнитивных, аффективных и инсомнических нарушений при цереброваскулярной патологии в зависимости от стадии заболевания. Автором обоснована основная мишень терапевтического воздействия, доказана её эффективность и долгосрочная безопасность.

Практическая ценность работы определяется внедрением нового подхода в клиническую практику, расширяющего возможности медикаментозной коррекции сосудистых заболеваний головного мозга. Кроме того, полученные данные служат научной основой для дальнейшего изучения терапевтического потенциала ампакинов при других патологиях нервной системы, что открывает новые горизонты в нейрофармакологии и персонализированной медицине.

Достоверность и новизна результатов. Достоверность выводов и положений диссертации обеспечена методологической строгостью исследования: применением валидированных клинических и лабораторно-инструментальных методов, воспроизводимостью экспериментальных данных и корректной статистической обработкой с обоснованием выбора критериев в зависимости от характера распределения и типа данных. Высокий уровень новизны достигнут благодаря систематическому анализу литературы, позволившему выйти за рамки традиционных подходов и предложить оригинальную концепцию, опережающую опубликованные результаты аналогичных исследований.

В работе использован междисциплинарный методический подход, объединяющий доклинические модели, клинико-неврологическое

обследование, инструментальные и лабораторные методы диагностики с последующей статистической верификацией на основе современных алгоритмов анализа. Основные результаты работы апробированы на международных и всероссийских конференциях, опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также в журналах, входящих в базы Scopus и Web of Science, что подтверждает высокий уровень экспертной оценки и достоверность представленных данных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. В автореферате представлены все структурные компоненты диссертации в соответствии с установленными требованиями. Материалы и методы, результаты собственного исследования, их обсуждение и заключительные положения (выводы, практические рекомендации и выносимые на защиту пункты) изложены последовательно и логически взаимосвязаны, полностью соответствуя поставленным цели и задачам. Текст автореферата сопровождается достаточным иллюстративным материалом, оформлен в соответствии с действующими стандартами и не содержит содержательных расхождений с основным текстом диссертационной работы.

Замечания по работе. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

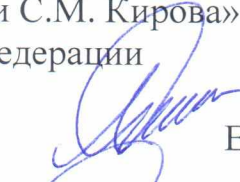
Заключение

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, имеющей важное научное и практическое теоретическое значение для клинической фармакологии и клинической медицины.

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.

Доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология), профессор
Доцент кафедры нервных болезней
Федерального государственного бюджетного
военного образовательного учреждения высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

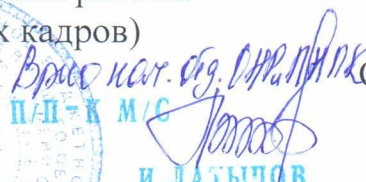
 Емелин Андрей Юрьевич

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

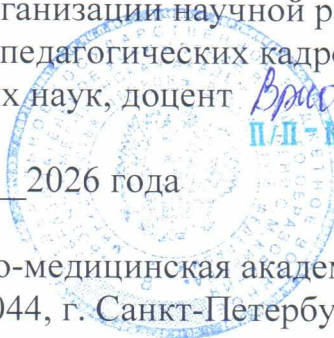
 Емелин Андрей Юрьевич

Подпись д.м.н., профессора А.Ю. Емелина заверяю

Начальник отдела (организации научной работы
и подготовки научно-педагогических кадров)
кандидат медицинских наук, доцент

 Овчинников Д.В.

« 14 » 08 2026 года


И. ЛАТЫПОВ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
Почтовый адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6,
лит.Ж.

Телефон: +7 (812) 667-71-18

Веб-сайт: <http://www.vmeda.mil.ru>

e-mail: vmeda-nio@mil.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии Казанского ГМУ Зиганшина А.У. на автореферат диссертации 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.

Когнитивные расстройства представляют собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем современности, что обусловлено неуклонным старением населения и ростом нейродегенеративных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время с деменцией живут более 55 млн человек, причём ежегодно регистрируется около 10 млн новых случаев; согласно прогнозам, к 2050 году эта цифра может возрасти до 139 млн. Распространённость деменции среди лиц старше 65 лет составляет приблизительно 10%, тогда как умеренные когнитивные нарушения выявляются почти у 24% пожилого населения.

В связи с высокой распространённостью когнитивных расстройств активно ведутся исследования ноотропных и нейропротективных средств. Однако, несмотря на многообещающие результаты доклинических экспериментов, их клиническая эффективность остаётся крайне ограниченной: кумулятивный показатель успешности разработки новых нейропротекторов не превышает 2%. Многие препараты терпят неудачу на поздних фазах клинических испытаний, что сопряжено с огромными финансовыми затратами и рисками для пациентов. Это обуславливает необходимость поиска новых фармакологических мишеней и терапевтических стратегий.

Научная ценность работы заключается в раскрытии тонких механизмов взаимодействия глутаматергической системы с различными звеньями патогенеза ХНМК (когнитивные нарушения, нарушения сна и тревожность) на разных стадиях заболевания. Автор выявил оптимальную мишень для вмешательства, и оценил эффективность терапии и её

безопасность в долгосрочной перспективе. Практическая значимость состоит в том, что результаты данной работы позволят расширить арсенал средств для лечения ХНМК. Созданы теоретические и практические наработки для дальнейших исследований эффективности применения ампакинов в терапии различных неврологических заболеваний.

Достоверность результатов подтверждается использованием валидированных методов анализа и применением современных методов статистической обработки. Новизна результатов обеспечена тщательно проведенным анализом литературы, позволившем провести исследование, опережающее результаты аналогичных исследований других авторов. С целью решения поставленных задач были применены релевантные методы доклинических исследований и исследования пациентов, включая набор лабораторно-инструментальных методик и статистический инструментарий. Материалы исследования прошли модерацию и были опубликованы в ведущих отечественных и зарубежных изданиях, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

В автореферате в полном объеме представлены все необходимые разделы проведенного диссертационного исследования. Автореферат написан корректно, с полным соответствием к требованиям по оформлению, проиллюстрирован значительным объемом рисунков и таблиц. В автореферате представлены материалы и методы, описаны результаты собственного исследования, в заключении сформулированы результаты работы. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью отображают результаты исследования в соответствии с целями и задачами данной работы.

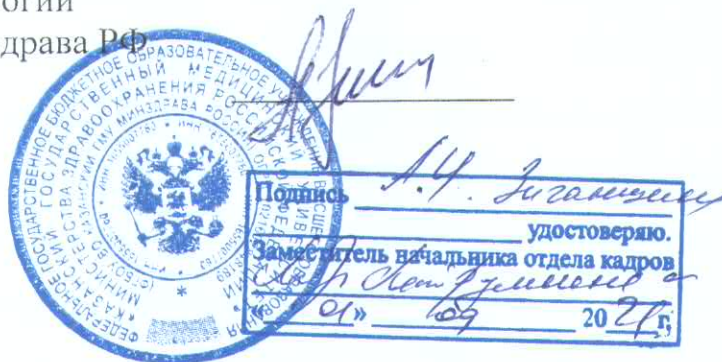
Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, некоторые стилистические погрешности не снижают общего положительного мнения о работе.

Таким образом, судя по автореферату, можно сделать заключение о том, что 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, имеющей важное научное и практическое теоретическое значение для клинической фармакологии.

По актуальности, научной новизне, проведенному объёму 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.

Доктор медицинских наук (14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология), профессор,
заведующий кафедрой фармакологии
ФГБУ ВО Казанский ГМУ Минздрава РФ
Зиганшин Айрат Усманович
01.09.2026 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 420012, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Бутлерова, д.49.
Телефон: 8 (843) 236-06-52
Факс: 8 (843) 236-06-52
E-mail: rector@kazangmu.ru