

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН, академика РАН, директора Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Сычева Дмитрия Алексеевича 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 являются актуальной клинической проблемой, во многом обусловленной глобальным старением населения. По оценкам ВОЗ, в настоящее время с деменцией живут более 55 млн человек, и, согласно прогнозам, к 2050 году их число может возрасти до 139–152 млн. Распространённость деменции среди лиц старше 65 лет составляет около 10%, тогда как умеренные когнитивные нарушения выявляются у 23,7% пожилых людей.

В связи с этим интенсивно ведутся исследования ноотропных и нейропротективных средств. Однако, несмотря на многообещающие результаты доклинических испытаний, их клиническая эффективность остаётся крайне ограниченной: кумулятивный показатель успешности разработки нейропротекторов не превышает 2%. Таким образом, поиск новых эффективных когнитивных стимуляторов и нейропротекторов остаётся приоритетным направлением современной фармакологии и неврологии.

АМРА-рецепторы и NMDA-рецепторы являются основными медиаторами быстрой возбуждающей передачи в ЦНС и играют ключевую роль в синаптической пластичности, лежащей в основе процессов обучения и памяти во многих отделах головного мозга, включая лимбическую систему.

Их дисфункция, обусловленная аномальной транскрипцией, экспрессией или локализацией, напрямую связана с ранними когнитивными нарушениями.

В связи с этим значительный интерес вызывают положительные аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов, которые усиливают активность рецепторов, не активируя их напрямую, что позволяет тонко регулировать глутаматергическую передачу с потенциально меньшим числом побочных эффектов. Доклинические исследования демонстрируют, что фармакологическая коррекция нарушений AMPA-рецепторов восстанавливает синаптическую пластичность и когнитивные функции при различных нейродегенеративных и стресс-ассоциированных состояниях. Препараты данного класса проходят клинические испытания, однако, результаты клинических исследований остаются неоднозначными. Тем не менее, поиск эффективных и безопасных модуляторов AMPA-рецепторов продолжает оставаться приоритетным направлением, а понимание молекулярных механизмов их действия рассматривается как ключ к разработке новых терапевтических стратегий.

Достоверность и новизна результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Киселевым А.В., обеспечена четким соответствием требованиям методологии и статистического анализа. Обоснование выбора доклинических методов было научно обосновано, выборка пациентов в клинических исследованиях была репрезентативной, а методы оценки эффективности были тщательно подобраны с учетом результатов доклинических исследований и последних наблюдений в области фармакологии и неврологии. Все исследования проводились с использованием современных методик, что позволяет считать результаты работы воспроизводимыми и обоснованными.

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

хронической ишемией головного мозга. В качестве перспективного соединения предложен гидроксиникотиноилглутамат кальция – оригинальное вещество, представитель нового класса ампакинов, что позволяет разработать лекарственную форму для внутривенного введения с хорошим профилем безопасности.

Изучение механизма действия показало, что соединение связывается с AMPA-подтипом глутаматных рецепторов (по вытеснению меченого лиганда) и ускоряет синаптическую передачу в срезах CA1 гиппокампа. В поведенческих тестах гидроксиникотиноилглутамат кальция ослаблял электрошоковую амнезию, причём этот эффект нивелировался AMPA/каинатным блокатором DNQX. На модели условного рефлекса активного избегания ноотропное действие подтверждено статистически значимым сокращением времени рефлекса.

Комплексная доклиническая оценка безопасности свидетельствует об отсутствии мутагенных, аллергизирующих, иммунотоксических, эмбриотоксических и тератогенных свойств, а также влияния на репродуктивную функцию; значение ЛД₅₀ (1995 мг/кг) позволяет отнести соединение к V классу малотоксичных веществ. В клинических исследованиях безопасность подтверждена сопоставимостью частоты нежелательных явлений и лабораторных отклонений с группой плацебо.

Ключевым результатом клинической фазы стало впервые установленное превосходство гидроксиникотиноилглутамата кальция над плацебо у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией. Совокупность данных подтверждает перспективность данного ампакина как нового терапевтического агента для лечения когнитивных нарушений сосудистого генеза.

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

Обоснованность полученных результатов обеспечена корректным расчётом объёмом выборки и методологически верным дизайном исследования, соответствующим поставленной цели. Все выполняемые процедуры детально описаны. Выводы и практические рекомендации тщательно обоснованы и закономерно обобщают проведенное исследование и дают исчерпывающие ответы на все поставленные вопросы.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов работы

Значимость диссертации Киселева А.В. для науки и практики заключается в изучении возможности применения нового класса лекарственных препаратов (Ампакинов) для терапии когнитивных нарушений, посредством воздействия на глутаматергическую систему.

Впервые представлены данные по безопасности применения ампкинов на примере гидроксиникотиноилглутамата кальция. Проведенные исследования включают в себя полные данные по специфической фармакологической активности, фармакокинетике, и клинической эффективности. Полученные данные расширяют представление о взаимосвязи регуляции лимбической системы и терапии когнитивных нарушений.

Практическая реализация результатов работы подтверждается клиническим применением препарата, механизм действия которого обусловлен воздействием на АМРА-рецепторы, что подтверждается регистрационным удостоверением и патентом на изобретение. Материалы исследования используются в учебном процессе Ярославского медицинского университета, издано профильное учебное пособие, что способствует 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 научном стиле и построена по классическому 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.

Проведенный анализ литературы позволил автору всесторонне изучить существующую проблему и общемировые подходы к ее решению, что позволило сформировать правильное направление научного изыскания для коррекции когнитивных нарушений.

Вторая глава подробно описывает дизайн, методологию, доклинические модели, критерии включения пациентов, включая все использованные методы оценки, а также полноценный статистический анализ. В данной главе автора корректно подобрал необходимые методы для оценки специфической фармакологической активности.

Третья глава посвящена результатам исследования и их анализу. Автор описывает результаты доклинического изучения специфической фармакологической активности, фармакокинетики, токсикологии и фармакодинамики гидроксиникотиноилглутамата кальция. В главе изложены результаты изучения фармакокинетики данного соединения у здоровых добровольцев. Подробно изучена безопасность применения модулятора АМРА-рецепторов у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Приведены результаты изучения эффективности модулятора гидроксиникотиноилглутамата кальция в коррекции когнитивных нарушений, а также влияние на коррекцию нарушений сна и коррекцию проявлений симптомов депрессии по шкалам MoCA, MADRS, SF36, PSQI. На основании правильно рассчитанных дозировок, автору удалось продемонстрировать четкую корреляцию между доклиническими и клиническими результатами.

Изложены результаты изучения влияния на лимбическую систему и роль изменения работы глутаматных рецепторов в патогенезе когнитивных нарушений. На основании представленных результатов можно сделать вывод

о перспективности использования модуляторов АМРА-рецепторов в терапии когнитивных нарушений.

В главе обсуждение проведена оценка собственных результатов, которые автор корректно сравнивает с данными других исследований, диссертант дает грамотное обоснование преимуществ 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 важную практическую значимость.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Валидность результатов обеспечена соблюдением стандартов доказательной медицины, а также надлежащей лабораторной и клинической практики. Полученные результаты коррелируют с данными международных 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, послужили основой для разработки нового лекарственного препарата на основе гидроксиникотиноилглутамата кальция. Данный препарат активно применяется врачами неврологами 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 следующие вопросы:

1. Применялся ли метод *in silico* для прогнозирования специфической фармакологической активности кандидатных соединений и если да, то подтвердился ли прогноз в доклинических и клинических исследованиях?
2. Какой возможный потенциал для межлекарственного взаимодействия у разработанного лекарственного препарата из класса ампакинов?
3. Какие перспективы использования фармакогенетического тестирования для персонализации фармакотерапии когнитивных нарушений, с учетом внедрения данного нового лекарственного препарата?

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 разработке стратегии коррекции когнитивных нарушений, путем воздействия на глутаматергические и серотонинергические нейроны лимбической системы, имеющей важное теоретическое значение для развития клинической фармакологии и практическое значение для неврологии.

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 (14.03.06. Фармакология,
клиническая фармакология), профессор,
профессор РАН, академик РАН,
директор Центра геномных исследований
мирового уровня «Центр предиктивной генетики,
фармакогенетики и персонализированной терапии»
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
Минобрнауки России

Сычев Дмитрий Алексеевич

Подпись Сычева Д.А. заверяю
Ученый секретарь, начальник
Научно-образовательного центра
ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
Минобрнауки России, доцент,
доктор медицинских наук

Михайлова Анна Андреевна



«01» 07 2026 г.

Центр геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики,
фармакогенетики и персонализированной терапии» Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика
Б.В. Петровского» Минобрнауки России
Почтовый адрес: 119435 Москва, Абрикосовский переулок д.2
Телефон: +7(495)708-35-69; E-mail: info@med.ru Сайт: nracs@med.ru