

Утверждаю

Директор ФГБНУ «НИИ  
фармакологии имени В.В.  
Закусова»  
член-корреспондент РАН, д.м.н.,  
профессор А.Д. Дурнев



02 2020 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии  
имени В.В. Закусова» о научно-практической ценности диссертации Пронина  
Артема Викторовича «Нейропротекторные эффекты органических солей  
лития», представленной на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая  
фармакология

### Актуальность темы выполненной работы

Среди патологий нервной системы особое место занимают  
хронические нейродегенеративные заболевания, под которыми понимают  
наследственные или спорадически встречающиеся прогрессирующие  
нарушения функций нервной системы, связанные с дегенеративными  
изменениями и гибелью нервных клеток.

Десятки миллионов людей в мире и миллионы жителей России  
страдают хроническими нейродегенеративными заболеваниями, к которым  
относятся болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона

и многие другие. Эти заболевания быстро прогрессируют, приводят к инвалидизации и смерти. Деменцией страдает 5,4% населения мира старше 65 лет, или 35,6 млн человек, в Западной Европе она диагностирована у 7 млн, в Восточной Азии – у 5,5 млн, в Северной Америке – у 5,5 млн, а к 2040 г. число больных в мире может превысить 100 млн. Ключевое звено патогенеза этих заболеваний – гибель нейронов, что со временем приводит к нарушению функций, в регуляции которых они участвуют. Так, при болезни Паркинсона дегенерируют дофаминергические нейроны nigростриатной системы мозга, что обуславливает нарушение двигательной функции, при болезни Альцгеймера в первую очередь погибают холинергические нейроны гиппокампа и коры, и это сопровождается нарушением памяти, потерей способности к обучению и социальной дезадаптацией. При ишемическом инсульте погибают все разновидности нейронов в зоне ишемии.

В последние годы активно изучается защитная роль микроэлементов, в частности лития, в профилактике и лечении нейродегенеративных заболеваний

Основные механизмы действия лития, важные для лечения нейродегенеративных заболеваний, обусловлены установленными нейропротекторными и нейротрофическими эффектами лития: его способностью ингибировать GSK-3 $\beta$ , повышать синтез BDNF, проявлять антиапоптотическое действие, а также преимущественной компартиментализацией лития в нервной ткани (в частности, в лобной доле головного мозга). При этом важно подчеркнуть что, судя по имеющимся данным, профилактические и терапевтические эффекты препаратов лития проявляются в достаточно низких дозах.

В этой связи перспективным направлением в повышении эффективности лечения нейродегенеративных заболеваний является изучение имеющихся и поиск новых препаратов оказывающих

положительное влияние на течение и исход подобных заболеваний. К таким препаратам можно отнести и органические соединения лития.

### **Связь темы диссертации с планами отраслей медицинской науки**

Диссертационная работа Пронина А.В. выполнена в рамках плановых исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации заключается в том,** что автором детально определены закономерности биораспределения лития после введения цитрата и аскорбата лития в организме крыс. Выявлены особенности распределения лития в мозге крыс на фоне применения их органических солей. Показано, что литий после введения цитрата лития преимущественно накапливается в цельной крови, головном мозге, применение аскорбата лития приводит к равномерному накоплению лития в мозге с преимущественным накоплением в лобных долях, цельной крови.

Определены особенности влияния органических солей лития (цитрата лития, аскорбата лития) на выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка при глутаматном стрессе в сравнении с эффектами неорганических солей лития (хлорида лития, карбоната лития) и органических солей натрия (цитрата натрия и аскорбата натрия).

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Пронина Артема Викторовича выполнена на высоком научно-методическом уровне. Ее результаты достоверны, научные положения и выводы основаны на достаточном объеме экспериментального материала. Исследование проведено на 180 белых крысах в первой части эксперимента, и на 2500 культур в моделировании нейродегенеративного повреждения нейронов головного мозга крыс. Интерпретация и обсуждение результатов проводились с использованием современных методов, соответствующих поставленным задачам. Положения, практические рекомендации и выводы, логично вытекают из её текста, четко и доступно сформулированы, аргументированы.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Органические соли лития способствуют поддержанию стабильных концентраций ионов лития в цельной крови и в головном мозге, что важно для осуществления профилактического и терапевтического потенциала лития.

Результаты настоящего исследования подтвердили непосредственное нейропротекторное действие цитрата лития и аскорбата лития, оказываемое на зернистые нейроны мозжечка в культуре в условиях глутаматного стресса, что важно для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний.

### **Личное участие**

Автор сформировал рабочую гипотезу, научно обосновал актуальность, научную новизну, практическую и теоретическую значимость диссертационного исследования. Основные этапы работы выполнены диссертантом лично: проведение анализа содержит 262 источника (в том числе 22 отечественных и 240 иностранных авторов) по теме диссертации, организация сбора научного материала, осуществление статистического

анализа результатов исследования, написание статей, диссертации и автореферата.

Автор лично участвовал в докладах и обсуждениях основных положений диссертации на научно-практических конференциях и внедрении результатов исследования в учебный процесс ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России. Основные рекомендации и положения диссертации используются в учебно-педагогической работе на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России.

### **Публикации**

Основные положения диссертационного исследования отражены в 15 научных работах, 5 из которых опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

### **Замечание**

При ознакомлении с авторефератом и диссертацией возникло одно замечание: автор част о пишет «биораспределение цитрата лития и аскорбата лития...» (в научной новизне, положениях, выносимых на защиту и т. д.). На самом деле он определял литий — поэтому правильнее было бы говорить о биораспределении лития после введения его различных солей.

Замечание носит редакторский характер и не влияет на общую положительную оценку диссертации.

### **Заключение**

Диссертация Пронина Артема Викторовича на тему: «Нейропротекторные эффекты органических солей лития», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология, является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Громовой О.А., в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по изучению особенностей биораспределения органических солей лития в центральной нервной системе и их нейропротекторным эффектам в условиях

глутаматного стресса, что имеет существенное значение для фармакологии и практического здравоохранения.

По актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования и значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), а её автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология. Отзыв обсужден и одобрен на заседании лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», протокол № 1 от 17 февраля 2020 г.

Заведующий лабораторией фармакокинетики  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт фармакологии имени В.В. Закусова»  
доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ



Жердев В.П.

Подпись заведующего лабораторией фармакокинетики  
доктора медицинских наук, профессора,  
заслуженного деятеля науки РФ Жердева Владимира Павловича заверяю:  
Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»  
к.б.н.



Крайнева В.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова"  
Российская Федерация, 125315, Москва, ул. Батюшкская, д. 8  
Телефон +7 (495) 6012302  
e-mail: [jerdevvp@academpharm.ru](mailto:jerdevvp@academpharm.ru) [zherdevpharm@mail.ru](mailto:zherdevpharm@mail.ru)