

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Воронина Михаила Владимировича «Молекулярные механизмы фармакологических эффектов фабомотизола», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология»

Целью диссертационной работы М.В. Воронина явилось выявление первичных молекулярных мишеней фабомотизола и установление их вклада в формирование анксиолитического и нейропротекторного эффектов препарата. К настоящему времени остаётся нерешённой проблема этиопатогенетической фармакотерапии тревожно-депрессивных расстройств и нейродегенеративных заболеваний. Имеющиеся в медицинской практике лекарственные средства имеют ряд существенных недостатков. Фабомотизол – первый в данном классе препарат, сочетающий анксиолитический эффект с антидепрессивными и нейропротекторными свойствами. Поэтому раскрытие молекулярных механизмов фармакодинамики фабомотизола является актуальной научной задачей.

Для поиска первичных мишеней фабомотизола соискателем на основе анализа физиологических, биохимических и фармакологических данных отобрана группа рецепторных белков. В радиолигандных исследованиях установлено, что молекулярными мишенями фабомотизола являются шаперон Sigma1R, хинонредуктаза 2 (NQO2) и моноаминоксидаза А (MAO-A). На следующем этапе в экспериментах *in vitro* доказано, что фабомотизол обладает агонистическим влиянием на Sigma1R и ингибирует активность NQO2 и MAO-A. С использованием селективных лигандов Sigma1R впервые продемонстрирована роль шаперона в анксиолитическом эффекте фабомотизола. Применение фармакологических анализаторов и оригинальных *in vitro* и *in vivo* методических подходов позволило установить вклад Sigma1R и NQO2 в цитопротекторную и противопаркинсоническую активности препарата. Научные задачи решены соискателем на высоком методическом уровне с использованием современных методик и оборудования. Статистический анализ экспериментальных данных выполнен корректно.

Автореферат написан хорошим научным языком, имеет классическую структуру, полностью раскрывает основное содержание диссертации, содержит необходимые ссылки на публикации. Выводы диссертационного исследования обоснованы, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам.

Результаты исследования обладают научной новизной и теоретической значимостью, имеют существенное практическое значение. Обоснована возможность достижения широкого спектра нейротропных эффектов за счёт активации шаперона Sigma1R. Впервые установлено, что ингибирование фабомотизолом NQO2 включает механизмы защиты клеток от

окислительного стресса, опосредованного хинонными соединениями. Доказано, что для достижения нейропротекторного действия целесообразна активация Sigma1R и ингибирование NQO2. Выявление молекулярных механизмов действия фабомотизола даёт основание для расширения показаний препарата, определяет новые подходы к адъювантной фармакотерапии тревожно-депрессивных расстройств и распространённых нейродегенеративных заболеваний, создаёт основу для дальнейшего поиска оригинальных нейротропных средств.

По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ, из которых 24 в рецензируемых изданиях К1, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, а также 16 тезисов докладов.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе не имеется.

Заключение. Судя по автореферату диссертация Воронина Михаила Владимировича «Молекулярные механизмы фармакологических эффектов фабомотизола» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема выявления молекулярных механизмов фармакологических эффектов отечественного лекарственного средства фабомотизола, что является научным достижением, важным для развития фармакологии и клинической фармакологии. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции) предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор, Воронин Михаил Владимирович, заслуживает присвоения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология».

доктор биологических наук, профессор,
главный научный сотрудник Лаборатории молекулярной
нейрогенетики и врожденного иммунитета
Национального исследовательского центра
«Курчатовский институт»



Гривенников Игорь Анатольевич

Подпись Гривенникова И.А. заверяю,
Главный Ученый секретарь
Национального исследовательского центра
«Курчатовский институт»



К.Е. Борисов

«26» августа 2024 г.