

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

мая 2024 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Воронина Михаила Владимировича на тему: «Молекулярные механизмы фармакологических эффектов фабомотизола», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Актуальной задачей современной экспериментальной нейropsychopharmacology является разработка высокоэффективных и безопасных препаратов для лечения и профилактики тревожно-депрессивных расстройств и нейродегенеративных заболеваний. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что тревожно-депрессивные расстройства являются наиболее распространенной группой психических заболеваний во всём мире. Широко применяющиеся для коррекции этих заболеваний

традиционные анксиолитики, в частности, бензодиазепиновые производные, не лишены существенных недостатков, таких как формирование лекарственной зависимости, миорелаксация, амнезия. Вместе с тем известно, что в патогенезе тревожных и депрессивных расстройств существенную роль играют стресс-вызванные нарушения в структуре и функции ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Таким образом, оптимальный спектр фармакологической активности анксиолитика должен включать цито- и нейропротективные эффекты, которые могут быть обусловлены стимуляцией шаперонной функции в нейронах.

Успешное изыскание и изучение нейropsychотропных соединений, сочетающих анксиолитические и нейропротективные свойства возможно только на основе современных достижений молекулярной нейropsychофармакологии. С этой точки зрения, представленное в диссертационной работе Воронина М.В. детальное изучение молекулярных механизмов фармакологических эффектов анксиолитика фабомотизола и полученные результаты следует, несомненно, признать актуальными.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе имеются многочисленные свидетельства оригинальности полученных фактов, выводов и рекомендаций и их научной новизны. В частности:

1. Впервые представлены данные детального радиолигандного анализа, что позволило выявить главные фармакологические мишени фабомотизола;
2. Определены фармакологически значимые значения IC_{50} и K_i фабомотизола для шаперона SignalR , регуляторного сайта NQO2 , регуляторного сайта MAO-A ;
3. Впервые экспериментально доказано ингибирующее влияние фабомотизола на NQO2 и MAO-A ;

4. Получены оригинальные свидетельства способности фабомотизола вызывать транслокацию Sigma1-рецептора из эндоплазматического ретикулума в область клеточной мембраны, что позволило постулировать агонистическое действие препарата на Sigma1-рецепторы и вовлечение шаперонных механизмов в фармакодинамику этого препарата;
5. Впервые установлено, что цитопротекторный эффект фабомотизола на моделях окислительного повреждения, вызванного экзогенным или эндогенным хинонами, опосредован Sigma1-рецепторами;
6. Приведены новые данные о том, что фабомотизол обладает нейропротекторным влиянием на экспериментальной модели болезни Паркинсона как при профилактическом, так и терапевтическом введении, а также установлено, что этот эффект препарата обусловлен взаимодействием с Sigma1-рецепторами.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на адекватном планировании исследования, большом объеме экспериментальных исследований, использованием передовых методов молекулярной фармакологии, использованием современного статистического аппарата.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Научная значимость диссертации состоит в том, что автором сформулирована оригинальная концепция достижения анксиолитического и нейропротективного эффектов за счёт активации шаперонной функции. Это создает научные обоснования нового направления фармакологической коррекции тревожно-депрессивных расстройств и нейродегенеративных

заболеваний с целью повышения эффективности и безопасности проводимой терапии, что является крупным достижением фармакологической науки.

Практическая значимость диссертации:

а) Разработанная автором концепция о нейропротекторном действии активации Sigma1-рецепторов и ингибирования фермента NQO2 может служить обоснованием для дальнейшего целенаправленного поиска новых оригинальных нейropsychотропных средств с близкими фармакодинамическими эффектами.

б) Полученные данные о нейрохимических механизмах цитопротекторного действия препарата фабомотизол дают основание для расширения показаний этого препарата для терапии ряда распространённых заболеваний, патогенез которых включает нарушения упаковки белков и обмена катехоламинов с избыточной продукцией активных форм кислорода.

в) Оригинальные данные о механизмах анксиолитического и нейропротективного действия препарата фабомотизол включены в образовательную программу кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в раздел «Психотропные средства».

Личный вклад автора

Автором определена цель, сформулированы задачи и разработан дизайн исследования, проанализирован большой объём научной литературы по теме диссертационной работы. Автором обосновано применение экспериментальных моделей и методов изучения молекулярных механизмов фармакологических эффектов фабомотизола. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования, осуществлял статистическую обработку, визуализацию и обобщение экспериментальных данных для публикаций и рукописи диссертации.

Структура и содержание работы

Диссертация состоит из оглавления, введения, основной части (обзора литературы, материалов и методов исследования, глав, отражающих

результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, насчитывающего 836 источников, в том числе 57 публикаций в отечественных изданиях. Работа изложена на 225 страницах машинописного текста, включает 18 таблиц и 45 рисунков.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

Основная часть включает обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования, обсуждение результатов. В заключении приведены выводы диссертационного исследования, обоснование расширения показаний к применению фабомотизола, практические рекомендации.

Полученные данные обработаны с использованием методов современной статистики и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа написана хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам и положениям диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 тезисов и 26 печатных работ, из которых 24 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при

Минобрнауки РФ и индексируемых в базах Web of Science (6 статей WoS JCR Q1, 1 статья WoS JCR Q2) и/или Scopus.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Воронина М.В. следует учитывать при дальнейших доклинических и клинических исследованиях препарата фабомотизол для профилактики и терапии психических и нейродегенеративных заболеваний, а также при разработке новых оригинальных анксиолитических и противопаркинсонических препаратов.

Материалы диссертации используются в ПСбГМУ им. И.П. Павлова и могут быть использованы в образовательном процессе кафедр высших медицинских учебных заведений при обсуждении вопросов терапии и профилактики психических и нейродегенеративных заболеваний.

Замечания к работе

В диссертации и автореферате изредка встречаются незначительные стилистические погрешности. По существу представленного материала вопросов и замечаний нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Воронина Михаила Владимировича на тему: «Молекулярные механизмы фармакологических эффектов фабомотизола», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, осуществлено решение актуальной научной проблемы разработки и внедрения новых нейропротективных препаратов для лечения тревожно-депрессивных расстройств и нейродегенеративных заболеваний, имеющей важное значение

для экспериментальной и клинической фармакологии, а также теоретической и клинической медицины в целом.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 25.01.2024 г., № 62) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Воронин Михаил Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 34 от 15 мая 2024 года.

Заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО

«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

д.м.н., профессор


 Эдвин Эдуардович Звартау

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
 тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; <https://www.1spbgmu.ru/ru/>

