

На правах рукописи

Доротенко Артем Романович

**ИССЛЕДОВАНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТАМ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 10А И
АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ,
1-ГО ТИПА НА ТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДЕЛЯХ КОМПУЛЬСИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ
И ГИПОДОФАМИНЕРГИИ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Суханов Илья Михайлович, доктор медицинских наук, заведующей лабораторией поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана

Официальные оппоненты:

Семина Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ковалев Георгий Иванович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.02, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по адресу: 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Шаталова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время остро стоит проблема успешного перехода инновационного соединения из области доклинических исследований (ДКИ) в позднюю клиническую разработку (II-III фазы клинических исследований, КИ). На практике это приводит к низкой вероятности доказательства эффективности инновационного соединения на уровне КИ, несмотря на успешное прохождение ДКИ. Согласно опубликованным данным, вероятность доказать эффективность соединения на этапе ДКИ составляет 63-66%, при этом шанс убедительно показать эффективность во II фазе КИ уменьшается до 15-29% (Cook D. et al., 2014). Наличие такого внушительного разрыва между ДКИ и КИ эффективности может быть связано, в частности, с тем, что в рамках доклинической разработки эффекты лекарственных средств изучают преимущественно при однократном введении, при этом КИ эффективности инновационных препаратов зачастую подразумевают их применение в течение, как минимум, нескольких недель (до достижения конечных точек) (Bespalov A. et al., 2016). Таким образом, описанный разрыв может быть объяснен в том числе и изменением эффектов фармакологических агентов при повторном применении, в первую очередь, развитием толерантности. Детальное изучение толерантности на уровне ДКИ может позволить снизить уровень неопределенности и избежать вывода потенциально неэффективного инновационного соединения с новым механизмом действия в КИ. Оценка толерантности на уровне ДКИ является особенно важным для новых психотропных соединений, так как терапия соответствующих патологий осуществляется длительное время и подразумевает многократное применение препаратов (Bespalov A. et al., 2016).

Актуальность темы настоящего исследования обусловлена ограниченностью существующих доклинических данных, описывающих динамику изменения фармакодинамических эффектов инновационных психотропных соединений при их многократном дозировании.

Степень разработанности проблемы. Настоящая работа посвящена изучению специфических эффектов после однократного и повторного введения соединений из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 10A (PDE10A) и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1). Механизм действия соединений первого класса связан с ингибированием фермента, ответственного за гидролиз циклических нуклеозидов в среднеразмерных шипиковых нейронах стриатума (medium-size spiny neurons, MSNs). Эти нейроны играют важнейшую роль в процессах регуляции движений и ряда других функций мозга (Schülke J.P. et al., 2017). Ингибирование PDE10A повышает содержание цАМФ и цГМФ как в MSNs,

экспрессирующих D1-дофаминовые рецепторы, так и в MSNs, экспрессирующих D2-рецепторы. Таким образом, функционально действие веществ данного класса соответствует действию антагонистов D2- и агонистов D1-дофаминовых рецепторов (Schülke J.P. et al., 2017). Это означает, что ингибиторы PDE10A на системном уровне могут обладать как антипсихотическим, так и противопаркинсоническим действием (Suzuki K. et al., 2016; Megens A.A. et al., 2014). Результаты ряда недавних ДКИ с использованием ингибиторов PDE10A дополнительно подтверждают, что их разработка и применение потенциально может решить ряд медицинских проблем в нозологиях, связанных с нарушением стриарной дофаминовой нейротрансмиссии (болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, шизофрения и пр.) (Schülke J.P. et al., 2017). Как уже упоминалось ранее, в доступной литературе информация о фармакодинамике ингибиторов PDE10A при их повторном применении ограничена, а клинический потенциал соединений данного класса пока не реализован. Так в условиях проведенных ранее КИ исследователи не смогли доказать эффективность веществ данной группы у пациентов с шизофренией (Geerts H. et al., 2017; Walling D.P. et al., 2019; DeMartinis N. et al., 2019; Macek T.A. et al., 2019).

TAAR1 - перспективная фармакологическая мишень для лечения нейropsychических расстройств (Gainetdinov R.R. et al., 2018). Известно, что TAAR1 способны регулировать активность дофаминергической системы и теоретически влиять на компульсивное поведение, сопровождающее ряд психиатрических патологий (например, обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР) (Alonso P. et al., 2015; Hawken E.R. et al., 2014). Для существующих агонистов TAAR1 описан многообещающий доклинический профиль, характеризующийся потенциальным антипсихотическим (Revel F.G. et al., 2013) и антиаддиктивным действиями (Jing L. et al., 2015), а также способностью соединений этой группы снижать импульсивность (Espinoza S. et al., 2015). На данный момент на этапе клинической разработки в качестве новых антипсихотиков находятся два соединения-агониста TAAR1: ралмитаронт (компания Hoffmann-La Roche) и улотаронт (Sunovion Pharmaceuticals) (Nair P.C. et al., 2022).

Цель исследования. Определить риск развития лекарственной толерантности к специфическим и потенциально терапевтическим эффектам ингибиторов PDE10A и агонистов TAAR1 с использованием трансляционных *in vivo* моделей.

Задачи исследования:

1. Изучить основные фармакодинамические эффекты агониста TAAR1 RO5263397 на моделях компульсивного поведения при однократном введении.
2. Изучить эффекты агониста TAAR1 RO5263397 на моделях компульсивного

поведения при повторном введении.

3. Изучить неспецифическое влияния агониста TAAR1 RO5263397 на локомоторную активность и питьевое поведение.

4. Изучить локомоторные эффекты ингибиторов PDE10A, MP10 и RO5545965, при однократном введении на фармакологической модели гиподофаминергии.

5. Изучить локомоторные эффекты ингибиторов PDE10A, MP10 и RO5545965, при однократном введении на фармакогенетической модели гиподофаминергии.

6. Изучить эффекты повторного фармакологического ингибирования PDE10A с помощью MP10 и RO5545965 на фармакологической и фармакогенетической моделях гиподофаминергии.

7. Изучить эффекты перекрестного введения ингибиторов PDE10A, MP-10 и RO5545965, на фармакологической модели гиподофаминергии.

Методология и методы исследования.

Для изучения противокомпульсивного действия агониста TAAR1 использовали варианты методики полидипсии, обусловленной режимом пищевого поведения (ПОРПП). В основе данного метода лежит компульсивное потребление воды крысами (сток Wistar) при интервальном режиме пищевого подкрепления. Эффекты агониста TAAR1 изучали как при однократном введении животным в широком диапазоне доз, так и при повторном введении в фиксированной дозе в течение 7 дней. Неспецифические эффекты агониста TAAR1, способные повлиять на интерпретацию результатов описанной методики, дополнительно изучали в ходе экспериментов по оценке двигательной активности и питьевого поведения в домашних клетках.

В рамках настоящей работы оценили влияние ингибирования PDE10A на гипокинезию и каталепсию у крыс с пониженным уровнем дофамина. Для моделирования гиподофаминергических состояний у крыс использовали фармакологическую и фармакогенетическую модели. Фармакологическая модель реализована на крысах стока Wistar с использованием тетрабеназина (TBZ), ингибитора везикулярного переносчика моноаминов. Для создания фармакогенетической модели использовали крыс, нокаутных по гену, кодирующему дофаминовый транспортер, (DAT-KO) с последующим введением α -метил-паратирозина (α MPT), ингибитора фермента тирозингидроксилазы. Эксперименты с повторным введением ингибиторов PDE10A для оценки развития толерантности к их эффектам проводили с использованием обеих моделей. Фармакогенетическую модель дополнительно валидировали с использованием стандарта клинической терапии болезни Паркинсона (L-DOPA в комбинации с карбидопой).

Научная новизна:

1. В ходе настоящего исследования получены новые данные о фармакодинамических эффектах *in vivo* агониста TAAR1 RO5263397 при его однократном введении в широком диапазоне доз. Впервые описан противокомпульсивный эффект соединения данной группы и установлено, что к данному эффекту не развивается толерантность при повторном введении. Это позволяет рассматривать фармакологические агенты данной группы как новые средства для лечения ОКР.

2. Предложена и экспериментально апробирована новая фармакогенетическая модель гиподофаминергических состояний *in vivo*, генетически модифицированные крысы, нокаутные по гену дофаминавого транспортера, под действием ингибитора тирозингидроксилазы альфа-метил-пара-тирозина. Данная модель может быть использована для поиска новых противопаркинсонических средств.

3. На доклиническом уровне с помощью трансляционных моделей гиподофаминергических состояний подтверждено противопаркинсоническое действие ингибиторов PDE10A. Впервые показано, что к данному действию развивается фармакологическая толерантность при повторном введении, которая может существенно ограничить клиническое использование веществ данного класса.

Научно-практическая значимость.

Теоретическая значимость заключается в получении новых знаний о специфических поведенческих эффектах соединений группы ингибиторов PDE10A и агонистов TAAR1. Для агонистов TAAR1 впервые показана способность снижать компульсивное поведение на модели, характеризующейся высоким уровнем предиктивной и внутренней валидности. Детальное изучение поведенческих эффектов агонистов TAAR1 позволило продемонстрировать специфичность их противокомпульсивного действия.

В ходе проведения экспериментов с ингибиторами PDE10A апробированы методы фармакологической коррекции двигательных проявлений гиподофаминергии, не связанные с воздействием на дофаминергическую нейротрансмиссию. Проведенные эксперименты позволяют определить механизм выявленного противопаркинсонического действия ингибиторов PDE10A, способных проявлять активность, характерную для агонистов D1-подобных рецепторов. При этом доклинические данные демонстрируют наличие толерантности к эффектам ингибиторов PDE10A, что создает необходимость в последующем изучении молекулярных механизмов, отвечающих за формирование данного феномена.

С практической точки зрения полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего проведения комплекса исследований с целью разработки

оригинальных нейропсихотропных средств, обладающих агонистическими свойствами в отношении TAAR1 (для лечения ОКР) и инновационных ингибиторов PDE10A (в качестве противопаркинсонических средств). Дополнительно экспериментальные данные позволяют спрогнозировать возможное снижение эффективности при повторном применении ингибиторов PDE10A пациентами как в условиях клинических исследований, так и в условиях реальной клинической практики. Результаты проведенных экспериментов подкрепляют представление о том, что толерантность к эффектам ингибиторов PDE10A существенно ограничивает клиническую разработку соединений данного класса по показаниям, предполагающим многократное их применение, и на настоящий момент инициация крупных клинических исследований по данным показаниям не является целесообразным. Однако последующее междисциплинарное изучение толерантности к эффектам ингибиторов PDE10A может помочь сформулировать подходы, позволяющие преодолеть проблемы снижения эффективности данных соединений.

При этом результаты проведенных экспериментов подкрепляют имеющиеся клинические данные в отношении устойчивости фармакологических эффектов агонистов TAAR1 при их многократном применении и позволяют рекомендовать последующее их изучение в условиях клинических исследований для оценки эффективности в отношении ОКР.

Связь с планами НИР. Эксперименты были выполнены в рамках соглашений по грантам Российского научного фонда №16-34-01016 и №23-25-00158.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Агонисты рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го типа обладают специфическим противокомпульсивным действием *in vivo*. Последующее изучение терапевтических свойств соединений данной группы может позволить разработать первый в классе оригинальный препарат для терапии обсессивно-компульсивных расстройств.

2. На доклиническом уровне к специфическому противокомпульсивному действию агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го типа не развивается толерантность. Полученные данные позволяют спрогнозировать низкий риск развития толерантности к противокомпульсивному действию веществ данной группы в условиях клинических исследований.

3. Ингибиторы фосфодиэстеразы 10A являются новым классом средств с экспериментально подтвержденной противопаркинсонической активностью, механизм действия которых не связан с влиянием на дофаминергическую нейротрансмиссию.

4. К стимулирующему действию ингибиторов фосфодиэстеразы 10A на

двигательную активность развивается толерантность, что позволяет спрогнозировать риски, связанные с недостижением эффективности при многократном применении соединений данной группы в условиях клинических исследований и рутинной медицинской практики.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования обусловлена достаточным размером выборки животных ($n=492$), применением стандартизованных и оригинальных методов исследований, использованием фармакологических агентов с установленным механизмом действия и методов статистической обработки результатов в соответствии с поставленными задачами работы. Основные положения диссертационной работы были представлены на:

- конференции 30th ECNP Congress, Париж, 2017;
- конференции ECNP Workshop for Junior Scientists in Europe, Ницца, 2018;
- ежегодной XXVI научной сессии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Санкт-Петербург, 2022 год;
- X Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий», Санкт-Петербург, 2023 год.

Личный вклад автора состоит в разработке дизайна исследования, проведении экспериментов, систематизации и обработке результатов, сборе и анализе литературных данных. При активном участии соискателя сформулированы положения, выносимые на защиту и выводы, подготовлены публикации по результатам диссертационного исследования.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Дополнительно по теме диссертации опубликовано 3 тезиса в материалах международных научных конференций.

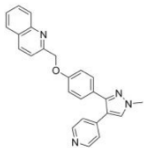
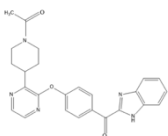
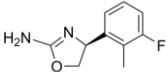
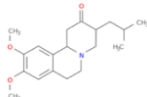
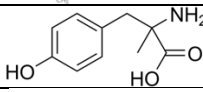
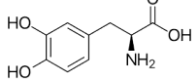
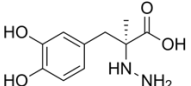
Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 137 листах машинописного текста, содержит 14 таблиц, иллюстрирована 21 рисунком. Список литературы включает 162 источника, из них 4 – отечественные и 158 – иностранные.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные соединения. Информация об использованных в исследовании фармакологических агентах приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Используемые фармакологические агенты

#	Название	Структурная формула	Производитель, каталожный №	V дозирования
1	MP-10	 Активность в отношении PDE10A – $IC_{50}=0,42$ нМ	Sun-Shine Chem, 898562-94-2	1 мл/кг
2	RO5545965	 Активность в отношении PDE10A – $IC_{50}=2,5$ нМ	F. Hoffmann-La Roche, Ltd., н/п	1 мл/кг
3	RO5263397	 Активность в отношении TAAR1 $EC_{50}=17$ нМ	F. Hoffmann-La Roche, Ltd., 1357266-05-7	1 мл/кг
4	Тетрабенз ин		Biosynth Carbosynth, 58-46-8	2 мл/кг
5	α MPT		Sigma-Aldrich, 7361-31-1	2 мл/кг
6	L-DOPA		Fluka analytical, 59-92-7	20 мл/кг
7	Карбидопа		Sigma-Aldrich, 38821-49-7	5 мл/кг

Примечания: Все вещества (за исключением RO5545965) вводили животным внутривенно. RO5545965 вводили внутримышечно.

Информация об экспериментальных животных приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Животные, использованные в работе

Линия / сток	Пол	Генетическая модификация	Исследованное соединение	Питомник	Критерий отбора	N
Wistar	♂	-	PDE10A	Рапполово (Россия)	Возраст: 2-4 месяца Масса тела: > 200 г	343
Wistar Han	♀	Выключен ген DAT (DAT-KO)	PDE10A	ПСПБГМУ (Россия)	Масса тела: > 200 г	85
Wistar	♂	-	TAAR1	Рапполово (Россия)	Возраст: 3-4 месяца	64

Примечания: PDE10A – эксперименты с ингибиторами PDE10A, TAAR1 – эксперименты с агонистом TAAR1.

Все экспериментальные процедуры выполняли в светлую фазу светового цикла.

Организация и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, а также в соответствии с требованиями локальных руководств (Белозерцева И.В. и др., 2014; Миронов А.М., 2012). Экспериментальные протоколы одобрены локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Методы исследования.

Эксперименты с ингибиторами PDE10A

В рамках настоящей работы изучали действия ингибиторов PDE10A на гипокинезию и каталепсию у крыс с пониженным уровнем дофамина при однократном и повторном введении. Для моделирования гиподофаминергических состояний у животных использовали фармакологическую (TBZ-индуцированная гипоактивность) и фармакогенетическую (α MPT-индуцированная гипоактивность/каталепсия) модели.

TBZ вводили крысам в дозе 3 мг/кг за 30 минут до начала оценки локомоторной активности. RO5545965 и MP-10 или соответствующий растворитель вводили животным за 60 минут до введения TBZ и 90 минут до старта оценки локомоторной активности в установке «Актометр». Локомоторную активность оценивали на протяжении 60 минут. В экспериментах с однократным введением ингибиторов PDE10A эффекты MP-10 изучали в диапазоне доз от 0,3 до 5 мг/кг, RO5545965 – от 0,1 до 0,9 мг/кг. Для эксперимента по оценке развития толерантности к стимулирующему действию MP-10 использовали дозу 3 мг/кг, т.е. минимальную дозу, для которой показано статистически значимое увеличение локомоторной активности при однократном применении соединения. Для MP-10 было проведено два эксперимента с различной длительностью периода предшествующего дозирования (количество дней дозирования соединения без учета экспериментального дня) составившего 4 и 9 дней. Эффекты повторного применения RO5545965 изучали в эксперименте с использованием максимальной дозы (0,9 мг/кг) и с длительностью периода предшествующего дозирования в 9 дней. Для оценки потенциала развития перекрестной толерантности к стимулирующему действию ингибиторов PDE10A проведен отдельный эксперимент на 36 крысах. Общая информация обо всех проведенных экспериментах с использованием фармакологической модели приведена в таблице 3.

Протоколы экспериментов регистрировали до старта на ресурсе preclinicaltrials.eu.

Для валидации фармакогенетической модели DAT-KO животным после инъекции α MPT вводили предшественник дофамина L-DOPA в комбинации с ингибитором периферической декарбоксилазы ароматических аминокислот карбидопой. Далее проводили две сессии измерения локомоторной активности (длительностью 30 минут

каждая), а также измеряли выраженность каталепсии между ними. Исходную оценку локомоторной активности и уровня каталепсии у животных осуществляли до введения αMPT.

Таблица 3 – Фармакологическая модель. Резюме проведенных экспериментов

#	Экспериментальные группы	n	Период предш. дозирования	Ослепление	Рандомизация	Регистрация preclinicaltrials.eu
1	Растворитель	9	-	Применялось	Простая	РСТЕ0000173
	MP-10 0,3 мг/кг	9				
	MP-10 1 мг/кг	9				
	MP-10 3 мг/кг	9				
2	Растворитель	12	-	Применялось	Простая	-
	MP-10 1 мг/кг	12				
	MP-10 3 мг/кг	12				
	MP-10 5 мг/кг	12				
3	Растворитель	9	-	Применялось	Простая	РСТЕ0000182
	RO 0,1 мг/кг	9				
	RO 0,3 мг/кг	9				
	RO 0,9 мг/кг	9				
4	Растворитель	11	4 дня	Применялось	Простая	РСТЕ0000181
	MP-10 (однократно) 3 мг/кг	11				
	MP-10 (многократно) 3 мг/кг	11				
5	Растворитель	25	9 дней	Применялось	Простая	РСТЕ0000218
	RO (однократно) 0,9 мг/кг	23				
	RO (многократно) 0,9 мг/кг	24				
6	Растворитель	28	9 дней	Применялось	Блоковая	РСТЕ0000244
	MP-10 (однократно) 3 мг/кг	28				
	MP-10 (многократно) 3 мг/кг	28				
7	Растворитель (9 дней) – растворитель (экспер. день)	9	9 дней	Применялось	Простая	-
	MP-10 (9 дней) – MP-10 (экспер. день)	9				
	MP-10 (9 дней) – RO (экспер. день)	9				
	Растворитель (9 дней) – RO (экспер. день)	9				

Примечания: RO – RO5545965.

Эффекты однократного введения MP-10 оценивали аналогично, но после введения соединения проводили три сессии измерения локомоторной активности (длительностью 60 минут каждая) с измерением уровня выраженности каталепсии между ними.

Для изучения эффектов повторного применения MP-10 был спланирован отдельный эксперимент с длительностью периода предшествующего дозирования равного 4 дням, в котором исследуемое соединение вводили в дозе 3 мг/кг. В условиях

экспериментального дня животным, находящимся под действием α МРТ, вводили МР-10, а через 1,5 часа однократно оценивали выраженность каталепсии.

Эффекты однократного и повторного применения RO5545965 (0,3 мг/кг) изучали в пятидневном эксперименте. Оценку его действия на локомоторную активность и уровень каталепсии осуществляли после введения соединения в заранее обозначенные временные промежутки (см. таб. 4). Общая информация о всех проведенных экспериментах с использованием фармакогенетической модели приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Фармакогенетическая модель. Резюме проведенных экспериментов

#	Экспериментальные группы	n	Период предш. дозир	Последовательность манипуляций
1	Растворитель	7	-	<u>До введения αМРТ:</u> 1. Локомоторная активность (60 мин) 2. Оценка каталепсии <u>После введения αМРТ:</u> 1. Локомоторная активность (60 мин) 2. Оценка каталепсии <u>После введения L-DOPA+карбидопа/растворителя:</u> 1. Локомоторная активность (30 мин) 2. Оценка каталепсии 3. Локомоторная активность (30 мин)
	L-DOPA+карбидопа, 10+10 мг/кг	7		
	L-DOPA+карбидопа, 20+10 мг/кг	7		
	L-DOPA+карбидопа, 40+10 мг/кг	9		
2	Растворитель	9	-	<u>До введения αМРТ:</u> 1. Локомоторная активность (60 мин) 2. Оценка каталепсии <u>После введения αМРТ:</u> 1. Локомоторная активность (60 мин) 2. Оценка каталепсии <u>После введения МР-10/растворителя:</u> 1. Локомоторная активность (60 мин, через 30 мин после введения) 2. Оценка каталепсии 3. Локомоторная активность (60 мин, через 1,5 ч от введения) 4. Оценка каталепсии 5. Локомоторная активность (60 мин, через 2,5 ч мин от введения) 6. Оценка каталепсии
	МР-10 1 мг/кг	9		
	МР-10 3 мг/кг	9		
	МР-10 5 мг/кг	8		
3	Растворитель	4	4 дня	1. Введение α МРТ 2. Ожидание 30 мин 3. Введение МР-10 4. Ожидание 1,5 ч 5. Оценка каталепсии
	МР-10 (однокр), 3 мг/кг	5		
	МР-10 (многокр), 3 мг/кг	4		
4	Растворитель	4	4 дня	1. Введение α МРТ 3. Введение RO5545965 (через 30 мин от введения α МРТ) 4. Локомоторная активность (30 мин) 5. Оценка каталепсии (через 1,5 ч от введения RO) 6. Локомоторная активность (через 2 ч от введения RO) 7. Оценка каталепсии (через 2,5 ч от введения RO) 8. Локомоторная активность (через 3 ч от введения RO) 9. Оценка каталепсии (через 3,5 ч от введения RO)
	RO (однокр), 0,3 мг/кг	4		
	RO (многокр), 0,3 мг/кг	4		

Примечания: RO – RO5545965.

Эксперименты с агонистом TAAR1

Для изучения действия RO5263397 на компульсивное поведение у крыс использовали различные варианты ПОРПП. В основе данного метода лежит компульсивное потребление воды крысами, находящимися в интервальном режиме пищевого подкрепления. Компульсивное питье оценивали в режиме пищевого подкрепления “фиксированное время 60 секунд” (ФВ60), в котором на протяжении часовой экспериментальной сессии одну пищевую пеллету автоматически подавали в поддон для пеллет каждые 60 секунд независимо от поведения животного. Для последующего изучения компульсивного питья и оценки пищедобывающего поведения использовали режим подкрепления “фиксированный интервал 60 секунд” (ФИ60), при котором животное по прошествии 60 секунд получало пищевую пеллету только при нажатии на педаль. Эксперименты по оценке ПОРПП проводили в стандартных оперантных камерах для крыс (MED Associates, Inc., East Fairfield, VT). Каждая оперантная камера была оборудована лампой общего освещения, поддоном для пеллет с кормушкой, источником звука, выдвижной педалью и бутылочкой с водой.

После выработки полидипсии проведены экспериментальные сессии с однократным и повторным введением агониста TAAR1. В рамках экспериментов с однократным введением эффекты соединения RO5263397 были изучены в широком диапазоне доз (0-10 мг/кг) в режимах ФВ60 и ФИ60. Введение изучаемого соединения осуществляли по схеме «Латинский квадрат». В экспериментах с повторным введением соединение RO5263397 (12 мг/кг) или растворитель вводили каждые 12 часов в течение 7 дней. Ежедневно в течение 7 дней также проводили экспериментальные сессии в режиме ФВ60 и оценивали выраженность компульсивного питья.

Дополнительно проведены контрольные эксперименты, в ходе которых оценивали влияние однократного введения RO5263397 (0-10 мг/кг) на локомоторную активность животных, а также эффекты однократного (0-10 мг/кг) и повторного введения (12 мг/кг два раза в день (bid), ежедневно) RO5263397 на потребление воды в домашних клетках. Общая информация обо всех экспериментах суммирована в таблице 5.

Общие методы оценки в исследовании

Для измерения локомоторной активности использовали установку «Актометр» (ООО «Ритек», Санкт-Петербург), состоящую из двух блоков, в каждом из которых расположено 5 идентичных камер (25 см × 35,5 см × 34 см) с прозрачными стенками. Каждый блок представляет собой вентилируемую светонепроницаемую конструкцию, обеспечивающую локомоторным камерам шумоизоляцию и постоянное внутреннее

освещение интенсивностью 30–40 люкс. Каждый из 10 локомоторных боксов оборудован тремя парами инфракрасных датчиков, расположенных на высоте 5 см от пола для измерения горизонтальной активности.

Таблица 5 – Резюме проведенных экспериментов с TAAR1 агонистом

#	Эксперимент	n	Изучаемые дозы	Депривация
1	Оценка эффектов однократного введения RO5263397 на ПОРПП ФВ60	15*	0, 1, 3, 6, 10 мг/кг	Пища
2	Оценка эффектов однократного введения RO5263397 на ПОРПП ФИ60	15*	0, 1, 3, 6, 10 мг/кг	Пища
3	Оценка эффектов повторного введения RO5263397 на ПОРПП ФВ60	16	- 0 мг/кг bid (растворитель) - 12 мг/кг bid	Пища
4	Оценка эффектов однократного введения RO5263397 на локомоторную активность	10*	0, 1, 3, 6, 10 мг/кг	—
5	Оценка эффектов однократного введения RO5263397 на потребление воды в домашних клетках	8*	0, 1, 3, 6, 10 мг/кг	Вода
6	Оценка эффектов повторного введения RO5263397 на потребление воды в домашних клетках	15	- 0 мг/кг bid (растворитель) - 12 мг/кг bid	—

Примечания: *дозирование животных в экспериментах проводили по схеме Латинский квадрат.

Сбор данных осуществляли с помощью специального программного обеспечения (MED-PC software, MED Associates, Inc., East Fairfield, VT). После помещения животных в локомоторный бокс оценивали количество последовательных пересечений двух пар инфракрасных датчиков (горизонтальная активность). Для оценки уровня каталепсии использовали тест «перекладина» (Banasikowski T.J. et al. / Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2012. — V.15, №6. — P.1525-1534).

Статистическую обработку данных и визуализацию полученных данных проводили с использованием программ SigmaPlot 12.5 (Systat Software Inc., США), IBM SPSS Statistics 21 (IBM, США) и R software (пакеты “emmeans” (v 1.7.4.1) и “lmerTest” (v 3.1.3)). Статистическую значимость влияния исследуемых факторов на поведенческие показатели оценивали с помощью тестов Краскела-Уоллиса или смешанной модели дисперсионного анализа (mixed ANOVA) на данных после рангового преобразования. Парные сравнения (mixed ANOVA: тесты Даннетта и Тьюки; тест Краскела-Уоллиса: тест Данна) проводили только при условии, что статистически значимые различия выявлены процедурой дисперсионного анализа. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты проведенных экспериментов представлены на рисунках в виде блочных диаграмм - “ящиков с усами”, отражающих в центре ящиков среднее значение (пунктир) и медиану (сплошная линия); 25% и 75% квантили (нижняя и верхняя кромки ящика), 10-й и 90-й

процентилю (нижняя и верхняя засечки усов), либо как среднее арифметической $\pm$ стандартная ошибка среднего. Часть данных, полученных в тесте «перекладина», также представлены в виде графика Каплана-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффектов ингибиторов PDE10A. Фармакологическая модель

В пилотном эксперименте подтверждено, что инъекция TBZ крысам в дозе 3 мг/кг приводит к снижению их локомоторной активности (данные приведены в тексте диссертации). Однократное введение ингибиторов PDE10A крысам ослабляло гипокинетическое действие TBZ (рис. 1).

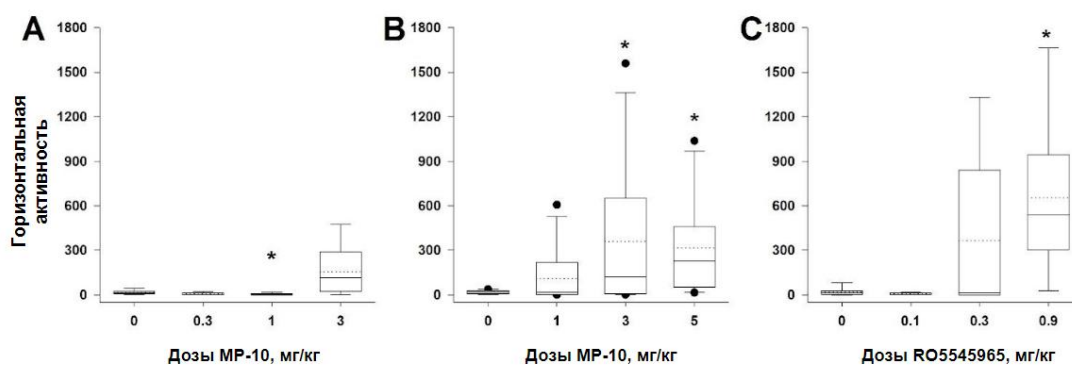
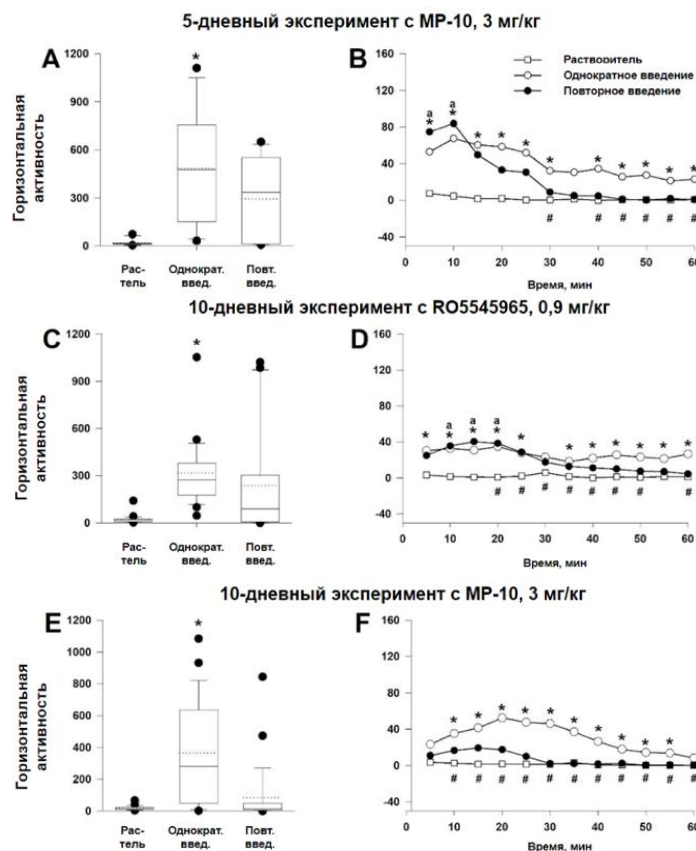


Рисунок 1 – Эффекты однократного применения ингибиторов PDE10A (A, B – для MP-10, C – для RO5545965) на горизонтальную активность у животных на модели TBZ-индуцированной гипоактивности (фармакологическая модель). * – $P < 0.05$ (тест Даннета) относительно группы с растворителем (0 мг/кг).

На основании проведенных экспериментов определены дозы для изучения толерантности при многократном введении соединений, соответствующие минимальным дозам, для которых было показано статистически значимое увеличение локомоторной активности. Результаты экспериментов с повторным применением ингибиторов PDE10A на фармакологической модели показаны на рисунке 2. Установлено, что при введении MP-10 (в дозе 3 мг/кг, ежедневно) животным в течение 5 дней величина стимулирующего эффекта ингибитора PDE10A снижена в сравнении с таковым при однократном введении соединения (рис. 2A). Данная находка подтверждена в ходе аналогичного эксперимента с пролонгированным периодом предшествующего дозирования равным 9 дням (рис. 2E). При изучении эффектов повторного введения RO5545965 (0,9 мг/кг, ежедневно) в десятидневном эксперименте отмечено снижение горизонтальной активности у животных в группе повторного введения в сравнении с группой однократного введения (рис. 2C). Данные, полученные для обоих ингибиторов PDE10A, позволяют отметить аналогичную тенденцию к снижению величины стимулирующего эффекта при многократном дозировании. Для каждого описанного эксперимента дополнительно приведены

подробные данные об изменении горизонтальной активности на протяжении часовой сессии экспериментального дня. При повторном введении обоих ингибиторов PDE10A наблюдалась тенденция к более быстрому снижению их стимулирующего действия на



локомоторную активность в сравнении с однократным использованием (рис. 2B, D, F).

Рисунок 2 – Эффекты повторного введения ингибиторов PDE10A на горизонтальную активность у животных на модели TBZ-индуцированной гипоактивности (фармакологическая модель). * – $p < 0,05$ (A, C, E: тест Тьюки; B, D, F: тест Бонферрони) ‘однократное введение’ vs. ‘растворитель; а – $P < 0,05$ (тест Бонферрони) ‘повторное введение’ vs. ‘растворитель’; # – $P < 0,05$ (тест Бонферрони) ‘повторное введение’ vs. ‘однократное введение’.

Изучение эффектов ингибиторов PDE10A. Фармакогенетическая модель

Для валидации фармакогенетической модели гиподопаминергических состояний проведены эксперименты с однократным введением комбинации препаратов стандартной терапии болезни Паркинсона (L-DOPA+карбидопа). Как видно на рис 3, данная комбинация обращала проявления гипокинезии и каталепсии, вызванной предшествующим введением α MPT.

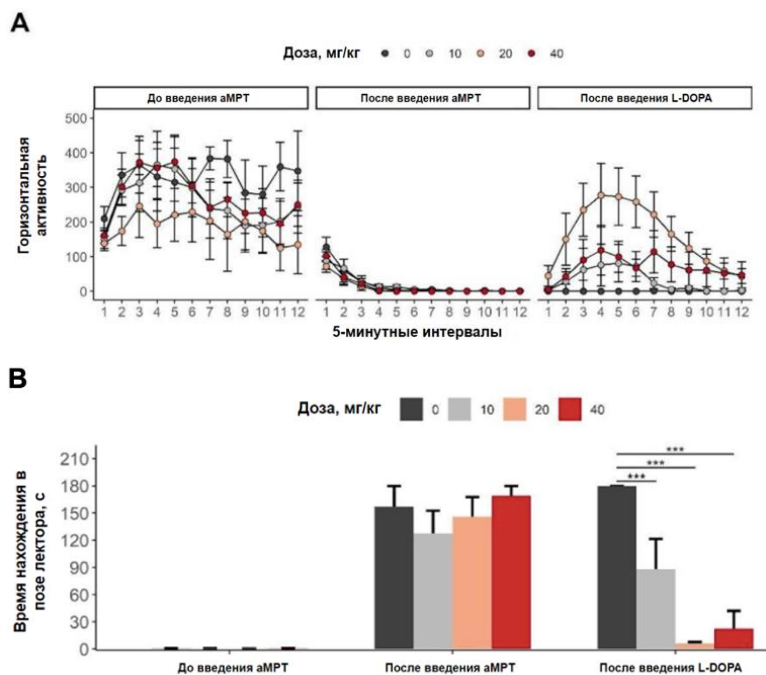


Рисунок 3 – Эффекты однократного введения комбинации L-DOPA+карбидопа на локомоторную активность (A) и уровень каталепсии (B) у DAT-KO крыс на модели αMPT-индуцированной гипоактивности/каталепсии (фармакогенетическая модель). *** – $p < 0.001$ (тест Данна) относительно группы с растворителем (0 мг/кг).

В последующих экспериментах однократное введение MP-10 (1-5 мг/кг) также приводило к восстановлению двигательных функций у крыс с выраженной гиподопаминергией (рис. 4), что проявлялось в увеличении горизонтальной активности и снижении выраженности каталепсии.

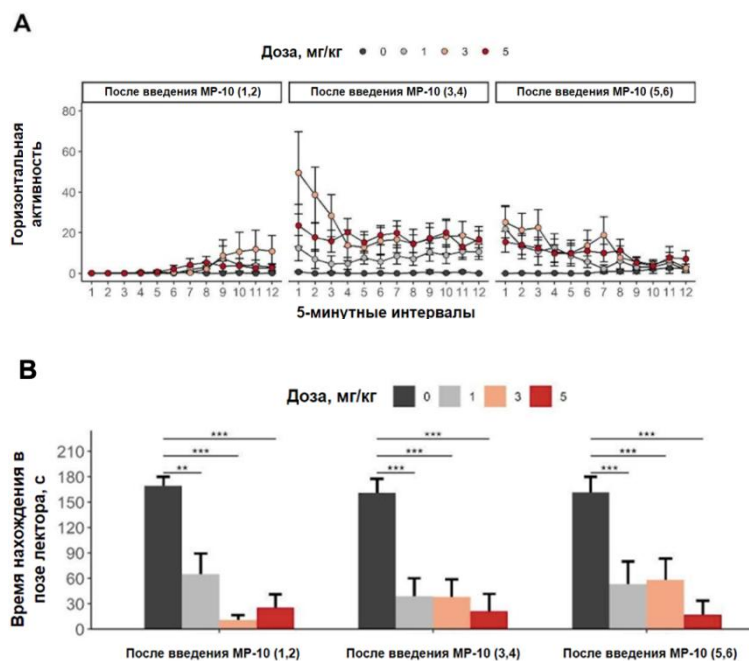


Рисунок 4 – Эффекты однократного введения MP-10 на локомоторную активность (A) и уровень каталепсии (B) у DAT-KO крыс на модели αMPT-индуцированной

гипоактивности/каталепсии (фармакогенетическая модель). Фазы эксперимента на данном графике соответствуют описанию в таблице 9. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (тест Данна) относительно группы с растворителем (0 мг/кг).

В экспериментах по изучению эффектов повторного введения MP-10 (3 мг/кг, ежедневно) и RO5545965 (0,3 мг/кг, ежедневно) в течении 5 дней установлено, что в группе повторного введения животные дольше пребывают в «позе лектора» в сравнении с животными в группе однократного введения как для MP-10, так и для RO5545965 (рис. 5А и 5В). При повторном введении выявленное стимулирующее действие RO5545965 также значительно снижалось и в отношении двигательной активности (рис. 5С).

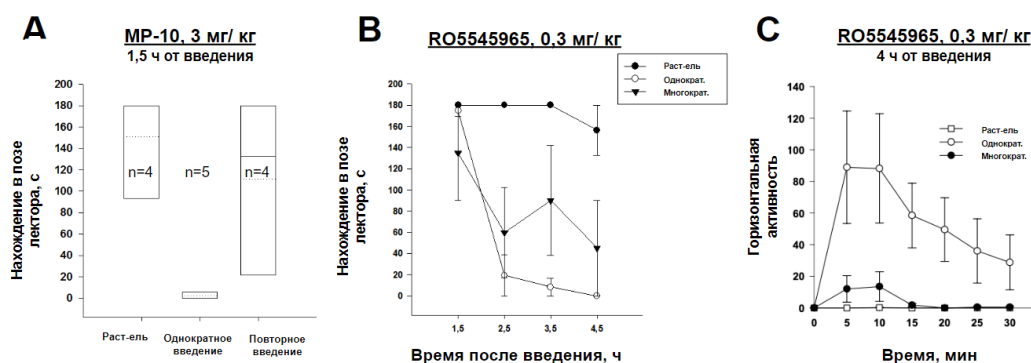


Рисунок 5 – Эффекты повторного введения MP-10 (А) и RO5545965 (В) на уровень каталепсии (А, В) и эффекты повторного введения RO5545965 на локомоторную активность (С) у DAT-KO крыс на модели α MPT-индуцированной гипоактивности/каталепсии (фармакогенетическая модель). * – $p < 0.001$ (тест Данна) относительно группы с растворителем (0 мг/кг), # – $p < 0.05$ (тест Данна) группа однократного введения относительно группы с растворителем (0 мг/кг), а – $p < 0.05$ (тест Данна) группа повторного введения относительно группы с растворителем (0 мг/кг).

Следует отметить, что данные, полученные в экспериментах с многократным применением ингибиторов PDE10A на фармакогенетической модели, соотносятся с таковыми для фармакологической модели. Отмечается общая тенденция в отношении снижения величины специфических фармакодинамических эффектов ингибиторов PDE10A при их повторном введении. Это особенно наглядно при сопоставлении результатов локомоторной активности животных, полученных в обеих моделях:

- Эффект ингибиторов PDE10A, направленный на увеличение горизонтальной активности, значительно угасал при введении уже в течение 5 дней;
- Данные об изменении горизонтальной активности на протяжении локомоторной сессии свидетельствуют о более быстром снижении стимулирующего действия ингибиторов PDE10A при их повторном введении (рис. 2 и 5).

При оценке действия исследуемых соединений RO5545965 и MP-10 при их

перекрестном введении было показано, что выраженность стимулирующей активности RO5545965 в группе перекрестного введения снижена в сравнении с однократным введением данного соединения и достоверно не отличается от контрольной группы растворителя (данные приведены в тексте диссертации). Полученные данные свидетельствуют в пользу наличия перекрестной толерантности к стимулирующему действию ингибиторов PDE10A (MP10 и RO5545965) на фармакологической модели паркинсонизма.

Изучение специфических эффектов агониста TAAR1

При однократном введении RO5263397 (1-10 мг/кг) в эксперименте наблюдали дозозависимое снижение компульсивного питья в ПОРПП ФВ60 и ПОРПП ФИ60 (рис. 6А,В). При этом использование последнего режима позволило установить, что продемонстрированный эффект не связан с влиянием введения RO5263397 на пищедобывающее поведение, для оценки которого использовали показатель «частота нажатия на педаль». Как можно видеть на рис. 6С ни одна из протестированных доз TAAR1 агониста не оказывала статистически значимого влияния на данный показатель.

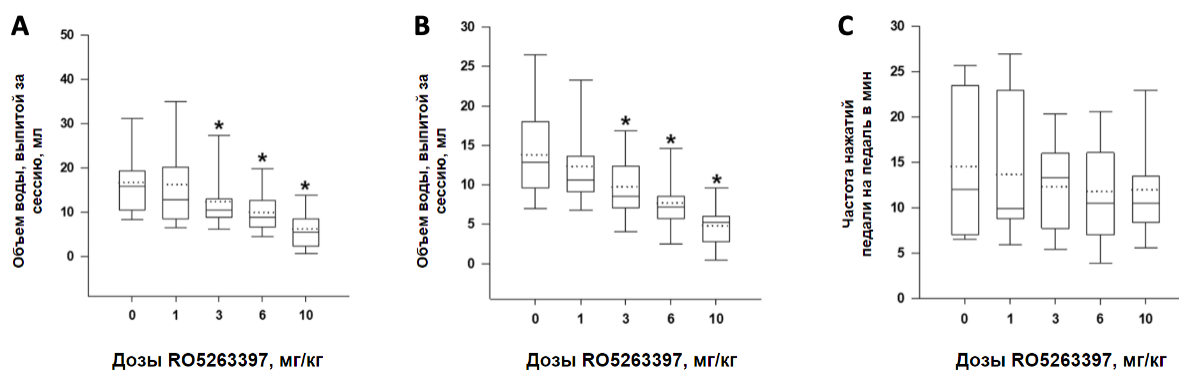


Рисунок 6 – Эффекты однократного введения RO5263397 в ФВ60 (А) и ФИ60 (В, С) ПОРПП у крыс. * – $P < 0.05$ (тест Даннета) относительно группы с растворителем (0 мг/кг).

Для проверки специфичности выявленного эффекта RO5263397 были дополнительно проведены контрольные эксперименты. Установлено, что однократное введение RO5263397 (1-10 мг/кг) не влияло на двигательную активность (рис 7А), но при этом приводило к нарушению питьевого поведения в домашней клетке у крыс, депривированных от воды (дозы 6 и 10 мг/кг) (рис. 7В). Однако противокомпульсивный эффект RO5263397 обнаружен на более низких дозах (3 мг/кг), что позволяет предположить, что данный эффект является специфичным и не связан с потенциальными нарушениями питьевого поведения.

Доза RO5263397 в экспериментах с многократным введением была определена на

основании опубликованных данных о фармакокинетике соединения и результатах описанных ранее тестов с однократным применением. Предполагалось, что при ежедневном введении RO5263397 в дозе 12 мг/кг (bid) концентрация вещества в плазме крови в течение 14 часов в сутки будет превышать 0,67 мкг/мл, что соответствует концентрациям в крови через 15 минут после введения RO5263397 в дозе 3 мг/кг (минимальная эффективная доза соединения в экспериментах с однократным введением).

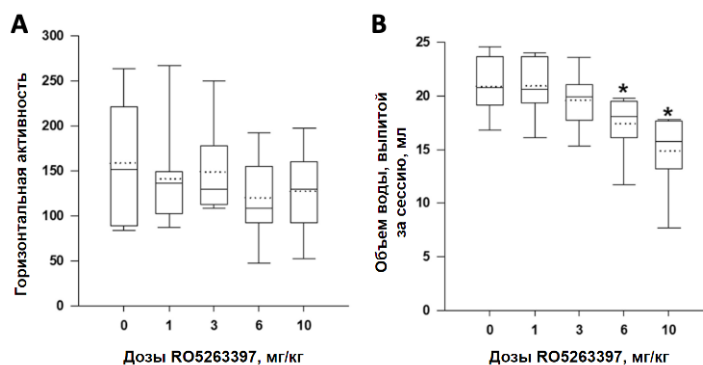


Рисунок 7 – Эффекты однократного введения RO5263397 на двигательную активность (А) и питьевое поведение (В) у крыс с ограниченным доступом к поилке. * – $p < 0.05$ (тест Даннета) относительно группы с растворителем (0 мг/кг).

В тестах с многократным введением RO5263397 в течение 7 дней оценивали изменение уровня компульсивного питья в режиме ФВ60, а также изменение питьевого поведения в домашних клетках. Результаты данных экспериментов приведены на рисунке 8. Снижение уровня компульсивного питья под воздействием RO5263397 оставалось неизменным в течение всего семидневного эксперимента. В отдельном эксперименте по оценке питьевого поведения в первые дни введения отмечено статистически значимое снижение ночного потребления воды в домашних клетках, которое практически полностью компенсировалось к седьмому дню эксперимента. Полученный результат также подтверждает, что специфические противокомпульсивные эффекты агониста TAAR1 напрямую не связаны с эффектами на питьевое поведение.

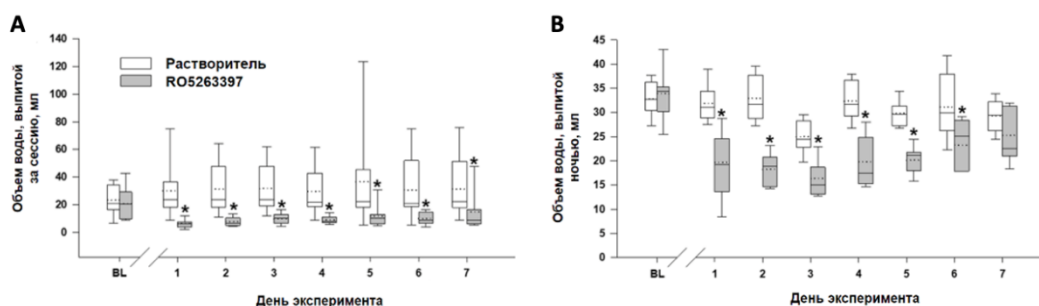


Рисунок 8 – Эффекты повторного введения RO5263397 на объем потребляемой воды за ночь в домашних клетках и вес животных в эксперименте на крысах. BL – день до старта эксперимента. * – $p < 0.05$ (тест Бонферрони) относительно группы с растворителем.

Полученные результаты серии экспериментов с RO5263397 позволяют утверждать, что данное соединение обладает специфическим противокompульсивным действием, причем описанный фармакодинамический эффект сохраняется при его многократном введении.

ВЫВОДЫ

1. Агонист TAAR1 RO5233397 обладает противокompульсивным действием на *in vivo* модели обсессивно-компульсивных расстройств, что подтверждается наличием статистически значимого ($p < 0,05$) дозозависимого снижения компульсивного питья после введения RO5233397 (для дозы 3 мг/кг снижение составляло около 26%, для 6 мг/кг – около 40%, для 10 мг/кг – около 63%). Обнаруженный эффект является специфичным и не связан с влиянием соединения на двигательную активность, пищедобывающее или питьевое поведение.
2. К противокompульсивному действию RO5233397 не развивается толерантность, что доказывается наличием статистически значимых различий ($p < 0,05$) в компульсивном питье между группами повторного введения препарата и группой растворителя в течение каждого из 7 дней эксперимента (в рамках каждого экспериментального дня введение RO5233397 приводило к снижению потребления воды на 50% и более).
3. Обнаруженный противокompульсивный эффект RO5233397 является специфичным (в диапазоне доз от 0 до 3 мг/кг) и не связан с влиянием соединения на двигательную активность или питьевое поведение. Об этом свидетельствует отсутствие статистически значимого эффекта соединения в указанном диапазоне доз на горизонтальную активность и объем воды, выпиваемой животными с ограниченным доступом к поилке.
4. Ингибиторы PDE10A обладают стимулирующим действием в рамках фармакологической модели гиподофаминергии, что подтверждается наличием статистически значимого ($p < 0,05$) увеличения горизонтальной локомоторной активности (введение MP-10 приводило к ее примерно в 21 раз, введение RO5545965 – более чем в 33 раза).
5. Ингибиторы PDE10A обладают стимулирующим действием в рамках фармакогенетической модели гиподофаминергии, что подтверждается снижением проявлений каталепсии (введение MP-10 и RO5545965 приводило к снижению времени нахождения в «позе лектора» до значений близких к нулю для всех животных) и восстановлением двигательной активности до уровня, характеризующего интактных животных.
6. В условиях обеих моделей гиподофаминергии показано, что к стимулирующим эффектам ингибиторов PDE10A развивается толерантность, что на примере

фармакологической модели проявляется в статистически значимом снижении (от 25% до 77%, $p < 0,05$) величины стимулирующего действия ингибиторов PDE10A на двигательную активность животных при повторном введении соединений в течение 10 дней в сравнении с однократным их применением. Обнаруженный феномен является одной из возможных причин неэффективности препаратов данного класса в клинических исследованиях.

7. В условиях фармакологической модели гиподофаминергии были получены данные о наличии перекрестной толерантности к эффектам ингибиторов PDE10A, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий между контрольной группой и группой перекрестного применения ингибиторов PDE10A. Данная находка позволяет утверждать о вероятном фармакодинамическом характере лекарственной толерантности к стимулирующим эффектам соединений данного класса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По результатам проведенного исследования экспериментально выявлена возможность формирования толерантности к эффектам ингибиторов PDE10A. Рекомендуется дальнейшее изучение механизмов возникновения толерантности к стимулирующим эффектам ингибиторов PDE10A с использованием *in vitro/in vivo* методов для определения способов коррекции снижения эффективности данных препаратов при их длительном применении.

В связи с высоким потенциалом развития толерантности к эффектам ингибиторов PDE10A последующее клиническое изучение соединений данного класса по показаниям, предполагающим длительное применение препаратов, представляется нецелесообразным до выяснения механизма развития толерантности и разработки соответствующих мер по снижению ее проявлений.

Предложенные в настоящем исследовании модели гиподофаминергических состояний, а также дизайны экспериментов с повторным введением ингибиторов PDE10A могут быть использованы для определения потенциала возникновения толерантности у инновационных соединений данного класса.

Результаты проведенных экспериментов позволяют рекомендовать последующее изучение агонистов TAAR1 в условиях клинических исследований с многократным введением для подтверждения эффективности в отношении ОКР.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. Sukhanov I., **Dorotenko A.**, Dolgorukova A., Hoener M.C., Gainetdinov R.R., Beshpalov A.Yu. Activation of trace amine-associated receptor 1 attenuates schedule-induced polydipsia in rats // *Neuropharmacology*. 2019. (144). P. 184-192.
2. Sukhanov I., **Dorotenko A.**, Fesenko Z., et al. Inhibition of PDE10A in a New Rat Model of Severe Dopamine Depletion Suggests New Approach to Non-Dopamine Parkinson's Disease Therapy // *Biomolecules*. 2022. (13). A. 9.
3. **Dorotenko A.**, Tur M., Dolgorukova A., Bortnikov N., Belozertseva I.V., Zvartau E.E., Gainetdinov R.R., Sukhanov I. The Action of TAAR1 Agonist RO5263397 on Executive Functions in Rats // *Cell Mol Neurobiol*. 2020. (40). P. 215-228.
4. Sukhanov I., Dorofeikova M., Dolgorukova A., **Dorotenko A.**, Gainetdinov R.R. Trace Amine-Associated Receptor 1 Modulates the Locomotor and Sensitization Effects of Nicotine. *Front Pharmacol* // 2018. (6). A. 329.
5. **Доротенко А. Р.**, Суханов И. М., Савченко А. А., Драволина О. А., Белозерцева И. В. Толерантность к парадоксальному увеличению двигательной активности, вызванному ингибированием фосфодиэстеразы 10А, на модели гипо-дофаминергии. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова* // 2023. 30(4). С. 32-42.

Тезисы:

1. Dolgorukova A., **Dorotenko A.**, Mus. L., Gainetdinov R.R., Sukhanov I. Activation of trace amine-associated receptor 1 reduces schedule-induced polydipsia in rats // *Europ. Neuropsych.* 2017. (27). P. S673.
2. **Dorotenko A.**, Dolgorukova A., Antonova K., Efimova E., Gainetdinov R.R., Sukhanov I. No tolerance to anticomulsive activity of trace amine-associated receptor 1 agonist following repeated administration // *Europ. Neuropsych.* 2018. (28). P. S38-S39.
3. Суханов И.М., **Доротенко А.Р.**, Савченко А.А. Развитие толерантности к стимулирующему действию ингибиторов фосфодиэстеразы 10А на двигательную активность // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023. 11S (89). С. 142а.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

αMPT — α-метил-паратирозин;

bid — два раза в день;

DAT-KO — крысы, нокаутные по гену, кодирующему дофаминовый транспортер;

PDE10A — фосфодиэстераза 10А;

TAAR1 — рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами, 1-го типа;

TBZ — тетрабеназин;

ДКИ — доклинические исследования;

КИ — клинические исследования;

н/п — неприменимо;

ОКР — обсессивно-компульсивные расстройства;

ПОРПП — полидипсия, обусловленная режимом пищевого поведения;

ФВ60 — фиксированное время 60 секунд;

ФИ60 — фиксированный интервал 60 секунд;

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат;

цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат.

ДОРОТЕНКО АРТЕМ РОМАНОВИЧ

**ИССЛЕДОВАНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТАМ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 10А
И АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СЛЕДОВЫМИ
АМИНАМИ, 1-ГО ТИПА НА ТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДЕЛЯХ
КОМПУЛЬСИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ И ГИПОДОФАМИНЕРГИИ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук