

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора ФГБОУ ВО

«Казанский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации



_____ А. С. Созинов

_____ 2025 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Савченко Артема Алексеевича на тему: «Экспериментальная фармакотерапия апатопоподобного состояния у крыс», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертационного исследования

Нейропсихические расстройства представляют собой одну из наиболее значимых проблем современной биомедицины. Несмотря на рост числа пациентов данного профиля, существующие методы лечения, включая медикаментозную терапию, обладают ограниченной эффективностью и зачастую ассоциированы с серьёзными побочными эффектами, что снижает их практическую применимость. В связи с этим особую важность приобретает поиск новых фармакологических соединений с нейропсихотропной активностью и их последующее изучение на доклиническом и клиническом этапах.

Одним из подобных расстройств является синдром апатии, который входит в клиническую картину таких заболеваний как шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. Настоящая работа посвящена поиску

и углублённой доклинической разработке веществ с «антиапатическим» потенциалом. Таким образом тема диссертационной работы Савченко А.А. представляется актуальной и своевременной.

Новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование, проведенное Савченко А.А. позволило получить следующие оригинальные результаты:

1) С помощью математического анализа выявлены специфические различия в изменениях целенаправленной активности, вызванных повышением синаптической концентрации дофамина, серотонина и норадреналина;

2) В результате углубленного изучения влияния ингибитора везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа тетрабеназина на целенаправленную активность крыс в условиях возрастания количества требуемых затрат усилий получена новая тест-система для поиска веществ с «антиапатическим» действием;

3) Показано, что ингибитор дофаминавого транспортера СЕ-123 и антагонист глутаматных рецепторов NMDA-подтипа МК-801 способны восстанавливать целенаправленную активность животных на фоне нарушения моноаминергической нейротрансмиссии;

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов, научных положений, выносимых на защиту, определяется:

1) Адекватным выбором подходов к проведению исследовательской работы, включающим в том числе математические методы углубленного анализа поведения животных;

2) Достаточным объёмом экспериментальных выборок, для выполнения работы использовано 437 самцов крыс стока Wistar и генетически-модифицированных крыс;

3) Использование веществ позитивного контроля.

Выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы.

Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической деятельности

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о роли моноаминергических систем головного мозга в механизмах регуляции целенаправленного поведения. В работе проведен комплексный анализ воздействия моноаминергических соединений на целенаправленную активность, а также установлены функциональные различия между дофаминергической, серотонинергической и норадренергической системами в регуляции мотивационных процессов.

Практическая значимость работы Савченко А.А. состоит в получении экспериментальных доказательств эффективности атипичных ингибиторов DAT и антагонистов NMDA-рецепторов в коррекции апатопоподобных расстройств, обусловленных моноаминергическим дисбалансом. Полученные данные имеют важное прикладное значение для перспектив разработки новых фармакологических подходов к лечению апатии при нейродегенеративных патологиях, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона. Кроме того, предложенная автором тест-система обладает потенциалом для внедрения в доклиническую практику в качестве стандартизированной модели скрининга антиапатических соединений.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты и выводы, полученные в ходе проведения настоящего исследования, могут быть использованы в научно-педагогической практике медицинских вузов, а также в области синтеза и разработки отечественных нейропсихотропных препаратов.

Структура и содержание работы

Диссертация Савченко А.А. имеет стандартную структуру, изложена на 158 страницах печатного текста и включает следующие разделы: Введение,

Обзор литературы (глава 1), Материалы и методы (глава 2), Результаты исследования (глава 3) и их Обсуждение (глава 4), выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список использованных сокращений и цитируемых источников (последний состоит из 229 источников). Работа проиллюстрирована 60 рисунками и 6 таблицами.

В первой главе представлен обзор литературы, который соответствует поднимаемой в диссертации проблеме. В обзоре подробно описаны методы изучения целенаправленной активности животных, применяемые в настоящее время, их достоинства и недостатки. Также отражены современные сведения о нейрохимических основах апатии, включая вопросы существующих терапевтических стратегий.

Во второй главе описаны методы, использованные в ходе проведения диссертационного исследования. Предложенные методы соответствуют поставленным целям и задачам. Экспериментальный дизайн исследования отличается методической строгостью и использованием современных подходов. Статистическая достоверность результатов обеспечена репрезентативной выборкой (437 лабораторных животных).

В третьей главе изложены: 1) результаты анализа влияния моноаминергических нарушений на целенаправленную активность, 2) результаты углублённого доклинического исследования ингибитора везикулярного транспортера моноаминов 2 типа тетрабеназина, выполненные в ходе разработки и экспериментальной апробации тест-системы апатоподобного состояния у крыс, 3) результаты тестирования ингибитора DAT CE-123 и антагониста глутаматных рецепторов NMDA подтипа MK-801 на наличие «антиапатической» активности в предложенной тест-системе.

В четвёртой главе представлена комплексная интерпретация экспериментальных данных, находящаяся в полном соответствии с первоначально определенными исследовательскими задачами. Авторские выводы отличаются логической стройностью и подкреплены убедительной доказательной базой, основанной на результатах проведенных экспериментов.

Оформление диссертации не вызывает нареканий, работа читабельна. Основные положения сформулированы четко. Выводы конкретны и вытекают из сути работы. Результаты отражены в периодической печати, по теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 10 в журналах из перечня ВАК при Минобрнауки России и включенных в международные базы данных Web of Science Core Collection и Scopus.

Замечания по работе

Критических замечаний по работе Савченко А.А. нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения диссертации, отражена общая характеристика работы. Представленный автореферат соответствует содержанию диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Савченко Артема Алексеевича на тему: «Экспериментальная фармакотерапия апатоподобного состояния у крыс», является научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной для фармакологии и медицины научной задачи по разработке новых подходов к моделированию и фармакотерапии апатии.

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 Савченко Артем Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России, протокол № 10 от 13 мая 2025 года.

профессор кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук



Семина Ирина Ивановна

420012, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49,
тел. 8 (843) 236-06-52, e-mail: rector@kazangmu.ru

Подпись Семиной

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава
России,
д.м.н., профессор



Мустафин Ильшат Ганиевич

В Диссертационный Совет 21.2.005.02
по защите диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, ученой
степени доктора наук, созданного при
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ

Савченко Артема Алексеевича по теме «Экспериментальная фармакотерапия апатоподобного состояния у крыс», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание	Созинов Алексей Станиславович, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Семина Ирина Ивановна - доктор медицинских наук, (14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология) профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	1. Теренина М.С., Хазипов Р.Н., Захаров А.В. Возможности экстраклеточного модуля системы. Neuron для моделирования эпилептической аппликации индукторов распространяющейся депрессии // Медицинская физика. – 2022. – 3 (95). – С. 26-27. 2. Валеева Е.В., Валеева И.Х., Семина И.И., Никитин Д.О., Мухамеджанова А. Г., Мухаметшина Р.Д., Мухаметшина А.Д., Кравцова О.А. Влияние хронического стресса на биохимические показатели у крыс разного возраста // Журнал "Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова" (2020) 16 (3): 18-24. 3. Валеева Е.В., Валеева И.Х., Семина И.И., Никитин Д.О., Мухамеджанова А.Г., Мухаметшина Р.Д., Мухаметшина А.Д., Кравцова О.А. Изменение экспрессии генов дофаминовых рецепторов в крови крыс под воздействием хронического стресса. Биомика. 2021. Т. 13. № 1. С. 1-7.

	4. Gerasimova E, Burkhanova G, Chernova K, Zakharov A, Enikeev D, Khaertdinov N, Giniatullin R, Sitdikova G. Hyperhomocysteinemia increases susceptibility to cortical spreading depression associated with photophobia, mechanical allodynia, and anxiety in rats // Behavioural Brain Research. – 2021.- 409.- 113324. 5. Семина И.И., Байчурина А.З., Никитин Д.О., Никитина А.В., Мустафин Р.И., Хуторянский В.В. Поведенческая фармакология как основной подход в изучении эффективности потенциальных психотропных средств: анализ современных методов (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. Т. 12. № 1. С. 161-181.
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	420012
Город	Казань
Улица	ул. Бутлерова
Дом	49
Телефон	8 (843) 236-06-52
e-mail	rector@kazangmu.ru

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Учёный секретарь Учёного совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава
России, д.м.н., профессор



Мустафин И.Г.