

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора РАН, заведующей лабораторией лекарственной токсикологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Колик Ларисы Геннадьевны на диссертацию Савченко Артема Алексеевича «Экспериментальная фармакотерапия апатопоподобного состояния у крыс», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Апатия является распространенным гетерогенным клиническим синдромом, определяющей чертой которого считается потеря мотивации, что проявляется в снижении «целенаправленного поведения». Синдром апатии может развиваться в рамках клинической картины более 30 заболеваний. Так, например, синдром истощения (кахексия), возникающий на поздних стадиях многих хронических заболеваний, включая онкологические, часто ассоциируется с полной потерей мотивации. Ряд нейродегенеративных, сосудистых, воспалительных, инфекционных и травматических патологий головного мозга связан с развитием апатии, которая также является компонентом негативных симптомов шизофрении и депрессивных расстройств, может быть первым клиническим признаком развития болезни Паркинсона и прогрессирования болезни Хантингтона. По имеющимся данным, распространенность апатии, вызванной антидепрессантами, колеблется от 5,8 до 50%, а при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина - от 20 до 92%, при этом возникает независимо от диагноза, возраста и результатов лечения.

В настоящее время среди специалистов нет представления о едином подходе к фармакотерапии апатии, и конкретная лечебная тактика по большей части зависит от основной этиологии и фоновых заболеваний. Подобная

ситуация связана с недостаточной изученностью патофизиологических механизмов развития данного синдрома. Известно, что основной механизм апатии связан со снижением целенаправленной деятельности, что, в первую очередь, объясняется снижением дофаминергической нейротрансмиссии, сопровождающейся уменьшением готовности организма к совершению усилий для получения награды, однако это не может полностью объяснять развитие апатии, патогенез которой, вероятно, включает и другие механизмы. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования на поведенческом и физиологическом уровнях для определения компонентов целенаправленного поведения, независимо от того, являются ли эти изменения общими или специфичными для заболевания, для более глубокого понимания механизмов, нарушающих мотивированное поведение и поиска средств эффективной фармакотерапии.

Таким образом, работа, посвящённая экспериментальному изучению нейробиологических механизмов развития апатоподобных состояний, представляется крайне актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выносимые автором на защиту, убедительно доказаны в проведенной научной работе, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования – экспериментально изучить влияние веществ с установленной фармакологической активностью (ингибиторов транспортеров моноаминов и немоноаминергических психостимуляторов) на целенаправленное поведение крыс в норме и в условиях экспериментальной гиподофаминергии для выявления соединений с «антиапатическим» действием.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации

неоднократно были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием: 8-м Международном молодежном медицинском Конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.), 26-й и 27-й Междисциплинарной международной конференции по нейробиологии и биологической психиатрии «Стресс и поведение» (Санкт-Петербург, 2019, 2020 г.), конгрессе Европейской Коллегии Нейропсихофармакологии (Лиссабон, 2021 г.), LXXIX, LXXX и LXXXIII Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2022 г.).

Полученные автором результаты, положения и выводы используются в научной деятельности Института фармакологии им. А.В. Вальдмана и включены в учебную программу кафедры фармакологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов не оставляет сомнений, поскольку в табличной и графической форме представлен убедительный экспериментальный материал, надежность результатов обеспечивается достаточным количеством биологических и технических повторов, а также выбором адекватных методов статистического анализа.

В рамках диссертационного исследования в опытах *in vivo*, во-первых, с помощью фармакологических анализаторов, ингибиторного анализа, а также с использованием генетически модифицированных животных с исключением функции дофаминового транспортёра и ингибированием серотонинового транспортера расширены представления о роли нарушений моноаминергической передачи в развитии апатоподобных состояний, во-вторых, разработана новая тест-система для скрининга соединений с

потенциальным антиапатическим эффектом на основе использования тетрабеназина, приводящего к метаболической деградации моноаминов и способного селективно нарушать целенаправленную активность при повышении требуемых затрат усилий, в-третьих, выполнена фармакологическая валидация предложенной тест-системы и экспериментально доказана эффективность атипичного высокоселективного ингибитора дофаминового транспортера CE-123 и антагониста NMDA-рецепторов МК-801 в отношении повышения целенаправленного поведения, о чем свидетельствует увеличение частоты оперантной реакции в условиях высоких требований к затратам усилий. Таким образом, **научная новизна** исследования очевидна.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Теоретическая значимость работы состоит в углублении понимания роли моноаминергических систем в регуляции мотивации и целенаправленного поведения. Автором проведен масштабный анализ влияния моноаминергических соединений на целенаправленную активность и выявлены специфические различия в роли дофамина, серотонина и норадреналина в регуляции мотивации.

Практическая значимость исследования Савченко А.А. заключается в получении новых экспериментальных данных, демонстрирующих терапевтический потенциал атипичных ингибиторов дофаминового транспортера (DAT) и антагонистов NMDA-рецепторов в коррекции апатопоподобных состояний, вызванных дефицитом моноаминов. Эти результаты открывают перспективы для разработки новых лекарственных средств, направленных на фармакологическую коррекцию апатии, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона). Разработанная тест-система может стать одним из рабочих

инструментов в рамках доклинического изучения новых лекарственных средств с «антиапатическим» действием.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Савченко Артема Алексеевича соответствует паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) по следующим пунктам:

п.5 Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток;

п. 6 Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека;

п. 9 Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликованы 22 печатные работы, отражающие основные результаты, в том числе 10 публикаций в изданиях из перечня ВАК при Минобрнауки России и включенных в международные базы данных Web of Science Core Collection и Scopus.

Оценка содержания диссертации

Диссертационное исследование Савченко А.А. представляет собой фундаментальную научную работу, выполненную в традиционном академическом стиле. Объем работы составляет 158 страниц, включая 60 иллюстраций и 6 таблиц, что обеспечивает наглядное представление данных.

Во введении автор четко формулирует цель работы и пять взаимосвязанных задач, направленных на ее достижение.

Обзор литературы демонстрирует глубокий анализ современных представлений о нейрохимических механизмах апатии, включая вопросы моделирования на животных, где автор дает детальное обоснование выбора методики исследования целенаправленного поведения, приводя в качестве альтернативы исторически более ранние методики, которые основаны на выборе субъектом между «низкозатратной» и «высокозатратной» поведенческими опциями, связанными с получением разной награды. Аргументируя выбор методики исследования целенаправленной активности данными клинических наблюдений пациентов с лобно-височной деменцией, шизофренией и другими патологиями, автор приводит к логическому выводу о целесообразности применения методики «возрастающего соотношения», то есть подхода, при котором количество усилий может быть оценено отдельно от характеристик награды (положительного подкрепления).

Методическое оснащение работы (глава «Материалы и методы исследования») базируется на верифицированных и используемых в мировой практике методах, полностью удовлетворяющих цели и задачам исследования. Данная глава отличается детальным описанием экспериментального дизайна с использованием современных исследовательских подходов, а также подробной характеристикой генномодифицированных животных, использованных в работе. Большое число лабораторных животных (437 крыс), а также релевантные выборки животных в каждом эксперименте обеспечивают возможность адекватной статистической обработки полученных результатов.

В главе, посвященной собственным результатам исследования, описаны данные, раскрывающие нейрохимические механизмы мотивационных процессов. Экспериментальные результаты демонстрируют, что усиление дофаминергической передачи вызывает качественное изменение взаимосвязи

между уровнем требуемых усилий и поведенческой активностью, проявляющееся в инверсии этой зависимости, что свидетельствует о ключевой роли дофаминовой системы в формировании мотивации и обосновывает перспективность дофаминергических мишеней для разработки новых антиапатических препаратов. В отличие от дофамина, повышение синаптической концентрации серотонина приводит к снижению поведенческой активности за счет уменьшения субъективной ценности подкрепления. Данный факт указывает на потенциальный апатогенный эффект серотонинергических соединений и необходимость подхода к их применению при коррекции мотивационных нарушений с большой осторожностью. Усиление активности норадренергической системы не вызывает значимых изменений в параметрах целенаправленного поведения, что свидетельствует о ее второстепенной роли в патогенезе апатии.

Полученные результаты имеют существенное значение для понимания нейрохимических основ мотивационных нарушений и разработки дифференцированных подходов к фармакотерапии апатопоподобных состояний. Выявленные закономерности подчеркивают необходимость избирательного воздействия на различные моноаминергические системы при коррекции апатии, с акцентом на модуляцию дофаминергической передачи и ограниченное применение серотонинергических препаратов.

Специальный раздел исследования посвящен анализу влияния тетрабеназина - ингибитора везикулярного транспортера моноаминов 2 типа (VMAT2) - на целенаправленное поведение. Экспериментальные данные свидетельствуют, что данный препарат вызывает избирательное снижение целенаправленной активности, которое проявляется только в условиях возрастающих требований к затрачиваемым усилиям. Этот эффект носит специфический характер, что подтверждается сохранением нормальных

показателей двигательной активности и оперантного поведения в стандартных условиях подкрепления с постоянным уровнем требуемых усилий.

Полученные результаты имеют важное методологическое значение. На их основании автором была разработана и валидизирована новая экспериментальная модель для скрининга потенциальных антиапатических соединений. В качестве базового протокола предложена схема «Возрастающее соотношение 3», регистрирующая поведенческие реакции животных на фоне введения тетрабеназина. Данная тест-система позволяет с высокой степенью достоверности оценивать способность исследуемых веществ корректировать вызванные фармакологическим воздействием нарушения мотивационного компонента поведения, что открывает новые перспективы для доклинической оценки эффективности потенциальных антиапатических препаратов.

В завершающем разделе результатов представлены данные о фармакологической коррекции апатоподобных состояний с использованием атипичного ингибитора дофаминавого транспортера и антагониста NMDA-рецепторов. Применение этих соединений на разработанной тест-системе продемонстрировало их выраженную антиапатическую активность, что подтверждает перспективность их клинического использования при нейродегенеративных патологиях.

Заключительная часть исследования отражает системное осмысление всех полученных результатов, полностью соответствующее поставленным задачам. Сформулированные выводы обладают четкой структурой и доказательной базой, вытекающей из представленных экспериментальных данных. Особого внимания заслуживает выделение перспективных направлений для дальнейших исследований.

Качественное исполнение работы проявляется в грамотном литературном стиле изложения, оптимальном сочетании текстового материала

и иллюстраций (таблицы, рисунки), методологической строгости проведенных исследований, комплексном характере решения научной проблемы.

Принципиальных критических замечаний к работе нет. В плане научной дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. В чем заключаются преимущества анализа локальной частоты оперантной реакции по сравнению с оценкой так называемой «точки перелома» («breakpoint»)?

2. В работе обнаружены различия в эффекте антагониста глутаматных NMDA-рецепторов МК-801 между интактными крысами и животными с тетрабеназин-индуцированным апатопоподобным состоянием. Так, МК-801 значительно увеличивает параметр α регрессионной модели локальной частоты оперантной реакции у крыс с апатией и не влияет на данный параметр у интактных животных. Как можно это объяснить?

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Савченко Артема Алексеевича на тему «Экспериментальная фармакотерапия апатопоподобного состояния у крыс», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей большое значение для фармакологии и клинической фармакологии, соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор Савченко А. А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Оппонент

Доктор биологических наук
(14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология
(биологические науки)), профессор РАН,
заведующая лабораторией лекарственной токсикологии
ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий"



Л.Г. Колик

Подпись доктора биологических наук, профессора РАН Колик Л.Г. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и
перспективных биомедицинских и
фармацевтических технологий»,
кандидат биологических наук



Е. В. Васильева

« 02 » июля 2025 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская, 8
+7 (499) 151 18 81
info@academpharm.ru
www.academpharm.ru

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

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Колик Ларисе Геннадьевне по диссертации соискателя Савченко Артема Алексеевича «Экспериментальная фармакотерапия апатоподобного состояния у крыс» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Колик Лариса Геннадьевна	1972, Гражданство РФ	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», лаборатория лекарственной токсикологии, заведующая	Доктор биологических наук (14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология), профессор РАН	1. Kolik L.G. LC-MS/MS determination of GTS-201, a dipeptide mimetic of the brain derived neurotrophic factor, and neurotransmitter metabolites with application to a pharmacokinetic study in rats / Markin P.A., Moskaleva N.E., Lebedeva S.A., Kozin S.V., Grigorevskikh E.M., Gudasheva T.A., Appolonova S.N/ J Pharm Biomed Anal, 2023. -V. 223. 2. Колик Л.Г. Пептидный аналог тафтина селанк ослабляет аверсивные признаки отмены морфина у крыс / Константинопольский М.А., Чернякова И.В.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2022. -Т. 173, № 6. -С. 714-718. 3. Колик Л.Г. Неконкурентный блокатор каналов NMDA-рецепторов - гимантан восстанавливает этанол-индуцированное нарушение непространственной памяти у взрослых крыс / Надорова А.В., Крайнева В.А., Вальдман Е.А.// Экспериментальная и клиническая фармакология, 2022. -Т. 85, № 11. -С. 37-41. 4. Колик Л.Г. Коррекция алкоголь-индуцированных нарушений оперативной памяти препаратом ноопепт/

				Коньков В.Г., Сорокина А.В., Мирошкина И.А., Касабов К.А., Кудрин В.С., Дурнев А.Д. // Молекулярная медицина, 2022. -Т. 20, №6. -С. 56-64. 5. Колик Л.Г. Моделирование этанол-индуцированных нарушений рабочей памяти у крыс Wistar: поведенческие и нейрохимические исследования / Коньков В.Г., Касабов К.А., Наплёкова П.Л., Наркевич В.Б., Кудрин В.С.// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2021. -Т. 24, №4. - С. 38-44.
--	--	--	--	---

Согласна на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

Оппонент

Заведующая лабораторией лекарственной токсикологии

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

д.б.н., профессор РАН

 Л.Г. Колик

Подпись доктора биологических наук Колик Л.Г. удостоверяю:
ученый секретарь ученого совета
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий», к.б.н.





Е.В. Васильева

« 16 » апреля 2025 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская, 8

+7 (499) 151 18 81

info@academpharm.ru

www.academpharm.ru