

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории фармакологии психических заболеваний ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Ковалева Георгия Ивановича на диссертационную работу Доротенко Артема Романовича по теме «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», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Работа Доротенко А.Р. посвящена решению актуальной научной задачи – определению риска развития лекарственной толерантности к действию двух инновационных групп нейрорепсихотропных препаратов: ингибиторов фосфодиэстеразы 10А (PDE10A) и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами (TAAR1).

Актуальность работы Доротенко А.Р. обусловлена ограниченностью существующих доклинических данных, описывающих динамику изменения фармакодинамических эффектов инновационных психотропных соединений описанных классов при их многократном дозировании. В рамках исследования получены результаты, позволяющие оценить риск развития лекарственной толерантности в отношении некоторых клинических значимых эффектов агонистов TAAR1 и ингибиторов PDE10A и свидетельствующие о целесообразности дальнейшей разработки оригинальных нейрорепсихотропных средств данных классов.

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 – определить

риск развития лекарственной толерантности к действию ингибиторов PDE10A и агонистов TAAR1.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Представленные в диссертационной работе результаты получены в результате экспериментальных исследований на достаточном количестве животных. Проведена статистическая обработка данных с использованием подходящих методов. Факты подробно описаны и проанализированы, что позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованными.

Научная новизна положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций исследования представляет безусловный научный интерес и не вызывает сомнений.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Полученные Доротенко А.Р. сведения значительно расширяют представления о специфических поведенческих эффектах соединений группы ингибиторов PDE10A. С использованием традиционных и оригинальных методических подходов автор показал, что ингибиторы PDE10A обладают стимулирующим действием на локомоторную активность у животных, на которых была смоделирована выраженная гиподофаминергия. Важно отметить, что данное наблюдение зафиксировано в экспериментах с использованием двух методик *in vivo*, подразумевающих принципиально разный подход к моделированию состояния (фармакологический и фармакогенетический), что не оставляет сомнений в воспроизводимости полученных результатов.

Отдельно стоит отметить, что полученные в ходе экспериментов с многократным применением ингибиторов PDE10A результаты позволяют детально описать развитие фармакодинамической толерантности к их

стимулирующему действию на двигательную активность. Данная находка позволяет объяснить снижение эффективности лекарственных средств группы ингибиторов PDE10A при хроническом применении пациентами в условиях реальной клинической практики. Полученные результаты о наличии толерантности к эффектам ингибиторов PDE10A позволяют идентифицировать один из возможных барьеров при разработке соединений данного класса как противопаркинсонических средств и создают научный задел для последующего изучения молекулярных механизмов, отвечающих за формирование данного феномена.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Доротенко Артема Романовича, представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 137 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 21 рисунком. Построение диссертации классическое, соответствует существующим требованиям.

Первая глава содержит обзор современных литературных источников, освещающих роль лекарственной толерантности в качестве барьера при лекарственной разработке и ограничения в рамках применения препаратов в рутинной клинической практике. Автор делает вывод о том, что

лекарственная толерантность является недооцененной проблемой при разработке лекарственных средств и более тщательное изучение данного феномена на уровне доклинических исследований может позволить снизить риски неудач при переходе экспериментальных соединений в фазу клинических исследований.

Вторая глава посвящена информации о методологии выполненного исследования. Наряду с экспериментальными подходами, традиционно применяемыми для изучения двигательной активности и каталепсии животных при моделировании паркинсонизма, автор также использовал оперантные методы, позволяющие оценить действие агониста TAAR1 RO5263397 на компульсивное поведение *in vivo*.

В третьей главе подробно описаны результаты изучения стимулирующего действия ингибиторов PDE10A, MP-10 и RO554965 на двигательную активность при однократном (в широком диапазоне) и повторном (пяти- и десятидневное дозирование), на двух моделях гиподофаминергических состояний – тетрабеназин-индуцированной гипоактивности и альфа-метилпаратирозин-индуцированной гипоактивности/каталепсии. Стоит отметить, что автор использовал пилотные эксперименты, результаты которых также представлены в данной главе для того, чтобы определить размер выборки в подтверждающих экспериментах.

В отдельном подразделе приведены данные, полученные при изучении эффектов однократного и повторного введения агониста TAAR1 RO5263397 на полидипсию, обусловленную различными интервальными режимами пищевого подкрепления. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у экспериментального соединения противокомпульсивной активности. Специфичность полученных находок подтверждают данные экспериментов по оценке эффектов агониста TAAR1 на двигательную активность и питьевое поведение, результаты которых также приведены в настоящей главе.

Четвертая глава посвящена обсуждению результатов, полученных в ходе исследования, а также их интерпретации с учетом литературных данных. Автор приходит к заключению, что ингибиторы PDE10A, несмотря

на подтвержденную противопаркинсонической активностью, обладают высоким потенциалом развития лекарственной толерантности, что, вероятно, является существенным ограничением его клинического применения у пациентов, страдающих таким нейродегенеративным заболеванием. При этом противокомпульсивный эффект агонистов TAAR1 является более устойчивым, а риск развития толерантности к их эффектам был расценен как низкий.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационного исследования, соответствует его разделам, положениям и выводам.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

1. Как диссертант обосновывал длительность периода повторного введения RO5263397 в экспериментах на *in vivo* модели обсессивно-компульсивных расстройств?
2. В соответствие с полученными данными повторное введение ингибиторов PDE10A сопровождалось развитием толерантности к стимулирующему действию на двигательную активность животных. Какой механизм данного эффекта с точки зрения диссертанта является наиболее вероятным?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа А.Р. Доротенко «Исследование толерантности к экспериментально-терапевтическим эффектам ингибиторов фосфодиэстеразы 10A и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го типа на трансляционных моделях компульсивного поведения и гиподофаминергии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является

законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Суханова И.М., содержащей решение актуальной научной задачи для фармакологии, клинической фармакологии – изучение изменения терапевтически значимых эффектов ингибиторов фосфодиэстеразы 10А и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го типа при повторном введении.

Диссертационная работа Доротенко Артема Романовича полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Доротенко Артем Романович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология), профессор, главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Г.И. Ковалев



«12» мая 2025 г.

Подпись Г.И. Ковалева заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», к.б.н.

Е.В.Васильева



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

Адрес организации: Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская, 8
Тел. +7 (499) 151 18 81

E-mail: info@academpharm.ru;

Официальный сайт: <https://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 Ковалеве Георгии Ивановиче по диссертации соискателя Доротенко Артема Романовича на тему: «Исследование толерантности к экспериментально-терапевтическим эффектам ингибиторов фосфолиэстеразы 10А и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го типа на транслиационных моделях компульсивного поведения и гиподофаминергии» 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
Ковалев Георгий Иванович	1950, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний	Доктор медицинских наук, профессор 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология	1. The neuropeptide cycloprolylglycine produces antidepressant-like effect and enhances BDNF gene expression in the mice cortex / A.A.Abdullina, E.V.Vasileva, T.A.Gudasheva [et al.] // Journal of Psychopharmacology. – 2022. – Vol. 36, No. 2. – P. 214-222. – DOI 10.1177/02698811211069101. – EDN IOGAR. 2. Сравнительное изучение влияния производных адамантана на поведение мышей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания / Н.А.Сухорукова, Р. М.Салимов, Г.И.Ковалев // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2022. – № 1. – С. 3-8. – DOI 10.37489/2587-7836-2022-1-3-8. – EDN PGOSPG. 3. Поведенческие и нейрорецепторные эффекты производного рацетамы ГИЖ-290 с использованием экспериментальной модели дефицита внимания / Г. И. Ковалев, Н. А. Сухорукова, Е. В. Васильева [и др.] // Биомедицинская химия. – 2022. – Т. 68, № 5. – С. 367-374.

				– DOI 10.18097/PBMC20226805367. – EDN GIOEWV. 4. Эффекты пантогама актив на поведение и нейрорецепторный спектр при моделировании синдрома дефицита внимания у мышей / Н. А. Сухорукова, Е. В. Васильева, Е. А. Кондрахин [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2022. – № 2. – С. 23-30. – DOI 10.37489/2587-7836-2022-2-23-30. – EDN UIAEMI. 5. Phenibut, Semax, and GIZh-290 Modulate Cortical mGluII Receptors in an Attention Deficit Model in Mice / N. A. Sukhorukova, E. V. Vasil'eva, G. I. Kovalev // Neurochemical Journal. – 2023. – Vol. 17, No. 2. – P. 224-229. – DOI 10.1134/s1819712423020137. – EDN MRDVI.
--	--	--	--	--

Согласен 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

Главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
д.м.н., профессор

Подпись доктора медицинских наук Ковалева Георгия Ивановича заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», к.б.н

«16» апреля 2025 г.

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

Адрес организации: Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская, 8
Тел. +7 (499) 151 18 81

E-mail: info@academpharm.ru

Официальный сайт: <https://www.academpharm.ru/>

Г.И.Ковалев

Е.В.Васильева

