

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии, заведующей Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России Семиной Ирины Ивановны 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

В современной фармацевтической индустрии, в частности при разработке инновационных нейропсихотропных лекарственных средств, наблюдается серьезная проблема, существенно влияющая на ее эффективность. Речь идет о значительном снижении терапевтической эффективности перспективных соединений при переходе от этапа доклинических исследований на животных моделях к стадии клинических испытаний с участием пациентов. Данная проблема может быть связана с фундаментальными различиями в методологических подходах между доклиническими и клиническими исследованиями. Особое значение имеют различия в схемах дозирования исследуемых соединений. В ходе доклинических испытаний преимущественно оценивают фармакологические эффекты после однократного введения фармакологических агентов, тогда как клиническая практика, особенно в случае назначения нейропсихотропных препаратов, предполагает длительное, иногда многолетнее применение лекарственных средств. Данный методический разрыв приводит к тому, что потенциально важные аспекты фармакодинамики, в частности развитие толерантности к препарату, остаются невыявленными на ранних этапах разработки.

Исходя из сказанного, диссертационная работа Доротенко А.Р., направленная на оценку риска развития лекарственной толерантности к эффектам соединений двух перспективных фармакологических классов с нейрорепсихотропной активностью: ингибиторов фосфодиэстеразы 10А (ФДЭ10А, рассматриваемых в качестве потенциальных антипсихотиков и средств для симптоматического лечения болезни Хантингтона) и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами (TAAR1, разрабатываемых в качестве антипсихотиков и антидепрессантов), представляется крайне актуальной и своевременной.

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

Научные положения, выносимые автором на защиту, получили убедительное обоснование в ходе исследования, что подтверждается обоснованными выводами и практическими рекомендациями. Они были направлены на решение ключевой задачи работы – оценку риска развития лекарственной толерантности к ингибиторам PDE10A и агонистам TAAR1. Результаты и отдельные аспекты диссертации были представлены на научных конференциях, включая всероссийские с международным участием, где прошли профессиональное обсуждение.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов определяется обоснованным выбором экспериментальных методов, подкрепленных достаточным объемом проведенных исследований. Обращает на себя внимание комплексный и современный подход к проведению доклинических экспериментов, включая внедрение мер по снижению субъективности получаемых результатов (например, рандомизацию и заслепление экспериментатора). Также импонирует стремление Доротенко А.Р. использовать как можно больше экспериментальных моделей, чтобы доказать воспроизводимость

полученных результатов: например, в случае моделирования паркинсонизма применен не только классический способ в виде введения ингибитора везикулярного моноаминового транспортера 2-го типа тетрабеназина, но и новая фармакогенетическая модель поздних стадий болезни Паркинсона – введение альфа-метилпаратирозина крысам, нокаутным по гену дофаминавого транспортера.

Статистический анализ проведен с использованием корректно подобранных статистических тестов для обработки результатов. Результаты исследования подробно описаны и проанализированы, выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы экспериментальным материалом и анализом имеющейся литературы. Все это позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации – как обоснованные.

Научная новизна выдвигаемых на защиту положений, полученных выводов и практических рекомендаций исследования, несомненно, представляет значительный научный интерес и не вызывает сомнений.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Практическая значимость работы Доротенко А.Р. заключается в получении данных о стимулирующем действии ингибиторов ФДЭ10А на двигательную активность животных с экспериментально смоделированным паркинсонизмом. Полученные данные позволяют предположить, что ФДЭ10А является перспективной фармакологической мишенью для разработки новых противопаркинсонических средств, не влияющих на дофаминовую нейротрансдукцию и, соответственно, лишенных таких типичных для дофаминиметиков нежелательных эффектов как дискинезии и галлюцинации. Результаты проведенных экспериментов как с однократным, так и многократным введением также закладывают доказательную базу для последующей разработки агонистов TAAR1 как новых

противокомпульсивных средств для лечения обсессивно-компульсивного расстройства. Также в ходе работы валидирована новая фармакогенетическая доклиническая модель поздних стадий болезни Паркинсона – крысы, нокаутные по гену дофаминового транспортера, находящиеся под действием ингибитора тирозингидроксилазы альфа-метилпаратирозина.

Теоретическая значимость настоящей работы состоит в расширении представлений о специфических поведенческих эффектах ингибиторов ФДЭ10А и подтверждении развития фармакодинамической толерантности к веществам с таким механизмом действия. Данная диссертационная работа на примере ингибиторов ФДЭ0А закладывает теоретический базис под необходимость изучения эффектов многократного дозирования нейрорепсихотропных средств на доклиническом уровне разработки, поскольку полученные доказательства позволяют предотвратить затраты на клинические исследования препаратов, к действию которых развивается толерантность.

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

Работа составлена по четко сформулированному плану, основанному на анализе состояния проблемы, определении перспективных направлений исследования, четкой формулировке целей и задач, а также разработке оптимального дизайна исследований.

Работа Доротенко Артема Романовича включает введение, обзор литературы (глава 1), изложение материалов и методов исследования (глава 2), главу с результатами (глава 3), их обсуждения, а также выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста. Список литературы состоит из 162 источников. Иллюстративный материал представлен 21 рисунком и 14 таблицами.

В первой главе проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Подробно описан современный взгляд на проблему лекарственной толерантности, ее виды и роль в разработке инновационных психотропных соединений. Отдельно автором было рассмотрено текущее состояние науки и техники по вопросу доклинического и клинического изучения ингибиторов ФДЭ10А с приведением детального анализа по статусу разработки соединений данного класса. Представлена характеристика TAAR1 в качестве потенциальной мишени для фармакотерапии заболеваний центральной нервной системы. Оба фармакологических класса были проанализированы автором в разрезе их потенциальных преимуществ и проблем, ассоциированных с их разработкой с акцентом на потенциал развития лекарственной толерантности.

Во второй главе подробно и детально описаны материалы и методы исследования, представлены подходы и условия проведения экспериментов по оценке поведения животных. Отдельного внимания заслуживает описание моделей гиподофаминергических состояний *in vivo* и методология их апробации. Для оценки эффектов агониста TAAR1 (RO5263397) на компульсивное поведение у животных автор также использовал оперантные

методы. Подробные резюме экспериментов, приведенные в табличном виде, позволяют наглядно продемонстрировать комплексность и многогранность представленного исследования.

В третьей главе представлены результаты изучения противокомпульсивного действия агониста TAAR1 (при его однократном и повторном применении) на традиционной модели компульсивного поведения у крыс. Автором было показано, что введение RO5263397, как в однократном, так и повторном применении, позволяет снижать проявления полидипсии, обусловленной различными режимами пищевого подкрепления. Дополнительные результаты контрольных экспериментов также позволяют подтвердить специфичность обнаруженного противокомпульсивного эффекта. Подробное описание результатов экспериментов с повторным введением позволяет однозначно трактовать результаты в пользу отсутствия признаков лекарственной толерантности к противокомпульсивным эффектам при использовании RO5263397.

Данные эксперименты с ингибиторами ФДЭ10А приведены в отдельном разделе главы. Описаны результаты оценки двигательных эффектов двух ингибиторов PDE10A с использованием двух моделей *in vivo* – фармакологической и фармакогенетической. Приведенные данные позволяют утверждать о наличии выраженного стимулирующего действия соединений данного класса в условиях гиподофаминергии. Автор отмечает, что в экспериментах с повторным введением ингибиторов ФДЭ10А, имеется тренд к снижению величины стимулирующих эффектов ингибиторов ФДЭ10А при их повторном применении.

Четвертая глава посвящена обсуждению результатов исследования, а также их интерпретации в контексте имеющихся литературных данных. Автор считает, что полученные данные позволяют однозначно детектировать противокомпульсивный эффект исследуемого агониста TAAR1 и приходит к заключению, что данный эффект значимо не изменяется при многократном его введении. Ингибиторы ФДЭ10А, напротив, обладают высоким потенциалом развития лекарственной толерантности, несмотря на их экспериментально подтвержденную противопаркинсоническую активность. Важно, что признаки толерантности были продемонстрировано в экспериментах на двух независимых моделях, что позволяет быть уверенным находке автора.

Итог диссертации подводят выводы и практические рекомендации, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения диссертанта следует признать достаточной, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Диссертация написана хорошим литературным языком, содержит достаточное релевантных источников литературы по теме. Главы наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие информации. Отмечается завершенность исследования, достижение цели и решение задач в полном объеме на достаточно высоком научно-методическом уровне.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает содержание диссертационной работы и раскрывает ее основные положения.

Вопросы и замечания

Принципиальных и критических замечаний к работе нет. В плане научной дискуссии хотелось бы задать автору следующий вопрос: насколько, по мнению диссертанта, возможно экстраполировать полученные для RO5263397 данные (в том числе о потенциале развития лекарственной толерантности) на класс агонистов TAAR1 в целом?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Доротенко Артема Романовича на тему «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» 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 - данные о специфических поведенческих эффектах соединений группы ингибиторов фосфодиэстеразы 10А и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го типа, что имеет существенное значение для специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

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 кафедры фармакологии,
заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России



И.И. Семина

«26» 05 2025 года

Подпись И.И. Семиной заверяю:

Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



И.Г. Мустафин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)

Адрес организации: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49

Тел. 8 (843) 236-06-52

E-mail: rector@kazangmu.ru; Официальный сайт: <https://kazangmu.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 Семиной Ирине Ивановне по диссертации соискателя Доротенко Артема Романовича на тему: «Исследование толерантности к экспериментально-терапевтическим эффектам ингибиторов фосфодиэстеразы 10А и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами. I-го типа на транслационных 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
Семина Ирина Ивановна	1956, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармакологии, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией	Доктор медицинских наук, профессор 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология	1. Cataleptogenic Effect of Haloperidol Formulated in Water-Soluble Calixarene-Based Nanoparticles / N. E. Kashapova, R. R. Kashapov, A. Y. Ziganshina [et al.] // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 921. – DOI 10.3390/pharmaceutics15030921. – EDN RWLPXJ. 2. Исследование влияния КАПАХ, мемантина и ривастигмина на поведение и когнитивные функции крыс / Д. О. Никитин, И. И. Семина, Е. В. Валеева [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2024. – № 3. – С. 38-48. – DOI 10.37489/2587-7836-2024-3-38-48. – EDN TKQGOZ. 3. Исследование поведенческих эффектов новых фосфорилированных тиосемикарбазидов в эксперименте / А. В. Никитина, И. И. Семина, Д. О. Никитин [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – № 3. – С. 68-76. – DOI 10.37489/2587-7836-2023-3-68-76. – EDN JAPWTG. 4. Изучение влияния новых производных

				фосфорилированных карбоновых кислот на основные поведенческие нарушения у крыс в вальпроатной модели аутизма / А. В. Никитина, И. И. Семина, Д. О. Никитин [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105, № 2. – С. 240-250. – DOI 10.17816/KMJ119909. – EDN IUVAMO. 5. Sex differences in rats with the valproate model of autism: Disturbances in social behavior and changes in <i>Drd1</i> gene expression in various brain structures / I.I. Semina, E.V. Valeeva, D.O. Nikitin [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2023. - Vol. 53, No. 4. - P. 597-608. DOI: 10.1007/s11055-023-01458-w – EDN: GNGUFG
--	--	--	--	--

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

Профессор кафедры фармакологии, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

И.И.Семина



Подпись Семиной И.И. заве

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ

д.м.н., профессор

Мустафин Ильшат Ганиевич



« 16 » 04 2025 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49
Тел. 8 (843) 236-06-52; e-mail: rector@kazanpmu.ru ; официальный сайт: [https:// kazanpmu.ru/](https://kazanpmu.ru/)