

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Доротенко Артема Романовича

«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», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность изучения лекарственной толерантности к значимым эффектам новых классов психотропных соединений не вызывает сомнений, поскольку очевидно, что толерантность может серьезно ограничить использование такого рода лекарств в клинической практике. Таким образом, оценка изменений клинически значимых эффектов веществ при их многократном введении в экспериментах на лабораторных животных может способствовать оптимизации процесса разработки лекарственных средств за счет исключения из отбора фармакологических агентов с неблагоприятным профилем по данному свойству.

В представленном исследовании автором изучен потенциал формирования и развития лекарственной толерантности к фармакодинамическим эффектам двух типов психотропных средств: ингибиторов фосфодиэстеразы 10А (ФДЭ10А) и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами 1-го подтипа.

В представленной работе впервые описан противокомпульсивный эффект соединений группы агонистов TAAR1 и установлено, что к данному эффекту не развивается толерантность при повторном введении соединения данного класса. Автором подтверждено, что ингибиторы ФДЭ10А в условиях гиподофаминергии способны стимулировать двигательную активность крыс, а также, а также впервые установлено, что при многократном введении к данному действию развивается толерантность. Более того, благодаря выявлению кросс-толерантности показано, что толерантность имеет фармакодинамический, а не фармакокинетический характер. Результаты данного фрагмента настоящей работы позволяют предположить, что именно толерантность является потенциальной причиной недостаточной эффективности данной группы соединений при длительном применении в клинической практике. Таким образом, результаты, полученные Доротенко А.Р., имеют значимую практическую ценность.

Для решения поставленных научных задач автором проведена большая экспериментальная работа. Дизайн исследования соответствует цели, а использованные методы соответствуют поставленным задачам и отвечают стандартам научной практики. Надежность полученных результатов обеспечено корректным дизайном экспериментов, достаточным количеством повторов, необходимой экспериментальной выборкой и корректной статистической обработкой полученных данных. Выводы исследования соответствуют полученным результатам и логически из них следуют. Опубликованные работы отражают полученные в диссертационном исследовании данные.

Таким образом, диссертация Доротенко Артема Романовича «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» представляет собой завершенное научное исследование, решающее актуальную задачу современной фармакологии. По уровню новизны, объему проведенных изысканий и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013), а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология».

Директор Комплекса «Центр доклинических и трансляционных исследований» ФГБУ

«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ

д.б.н., чл.-корр. РАН

5.06.25 Ю.Вахитов Ю.В. Вахитова

Подпись Вахитовой Юлии Венеровны заверяю

Ученый секретарь

«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ

д.м.н., профессор



А.О. Недошивин