

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ Яковлева Дмитрия Сергеевича на диссертационную работу Бортникова Никиты Сергеевича по теме «Поведенческие эффекты агониста TAAR1 RO5263397 в экспериментальных моделях химических зависимостей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Работа Бортникова Н.С. посвящена изучению антиаддиктивного потенциала перспективной группы нейрпсихотропных средств – агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го подтипа (Trace Amine Associated Receptors 1, TAAR1).

Проблема расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ), и в первую очередь синдрома зависимости от ПАВ, является актуальной для современной медицины. В России насчитывается более миллиона лиц, страдающих от алкоголизма, более 30 миллионов страдающих от табачной зависимости и около 600 тысяч человек с наркотической зависимостью, зарегистрированных в наркологических диспансерах. Существенную часть среди них составляют дети и подростки. Одной из актуальных проблем фармакологии является относительно малое количество релевантных фармакологических мишеней для разработки лекарственных средств для коррекции и лечения синдрома зависимостей от ПАВ. Одной из таких перспективных мишеней могут быть TAAR1.

Считается, что агонисты TAAR1 способны регулировать синтез и высвобождение дофамина из аксональных терминалей дофаминергических нейронов и активность дофаминергической системы, с которой в первую очередь связывают формирование синдрома зависимостей от ПАВ. По

сравнению с традиционными средствами, ингибирующими дофаминергическую нейротрансмиссию, блокирующими дофаминовые рецепторы 2-го типа, агонисты TAAR1 прогностически более благоприятны в плане развития возможных осложнений использования и нежелательных реакций.

Принимая это во внимание, тема научной работы Н.С. Бортникова является актуальной и своевременной.

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

Для достижения поставленной цели было сформулировано 7 задач, которые были решены в ходе проведения исследования. Успешность решения поставленных в работе задач автором была определена адекватно использованными методами исследования. На защиту вынесены три основных положения диссертации, подтвержденные полученными автором данными, на основании которых сделаны семь выводов.

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. Факты подробно описаны и проанализированы, что позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованными.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием: «Алмазовские чтения - 2018», (г. Санкт-Петербург, 2018); XXIII, XXV ежегодные научные сессии института фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, 2019, 2022); «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (г. Санкт-Петербург, 2020); «Summer School on

Stress From Hans Selye's original concept to recent advances», (г. Санкт-Петербург, 2022); Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий», (г. Санкт-Петербург, 2022); 32-м Конгрессе Европейского Колледжа Нейропсихофармакологии (г. Копенгаген, Дания, 2019).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Необходимая степень достоверности полученных автором результатов достигнута и обусловлена использованием современных и обоснованных методов исследования, достаточным количеством лабораторных животных, включенных в исследование, а также применением современных и корректных методов статистической обработки результатов, полученных в результате экспериментальных исследований.

Научная новизна положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций исследования представляет высокий научный интерес и не вызывает сомнений. Автором впервые:

1. Хроматографически продемонстрировано, что введение высокоселективного частичного агониста TAAR1 соединения RO5263397 сопровождается снижением уровня дофамина в стриатуме у крыс;

2. С помощью оперантной реакции внутривенного самовведения никотина показано, что не только однократная, но и повторная фармакологическая активация TAAR1 препятствует первично подкрепляющим свойствам данного аддиктивного вещества у крыс и мышей;

3. С помощью модели рецидива аддикции, депривационного эффекта, выявлено, что соединение RO5263397 может уменьшать выраженность избыточного потребления раствора сахарина у крыс;

4. С помощью классического теста для оценки аддиктивного

потенциала фармакологических агентов реакции условно-рефлекторного предпочтения места установлено, что описанные выше результаты не связаны с собственными вторично-подкрепляющими свойствами соединения RO5263397.

Полученные результаты имеют важное значение для дальнейших исследований в области фармакологии агонистов TAAR1, в первую очередь как потенциальных средств для лечения и профилактики химических аддикций.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Обоснованность выводов и полученные диссертантом результаты подтверждают целесообразность дальнейшей разработки агонистов TAAR1 в качестве средств для лечения нейropsychических расстройств, в том числе и химических аддикций. Полученные в ходе экспериментов результаты, а также анализ статистических данных позволили создать существенный научный задел для последующего изучения молекулярных механизмов влияния фармакологической активации TAAR1 на процессы подкрепления и восстановления поведения, связанного с приемом аддиктивных веществ.

С практической стороны следует отметить, что в ходе исследования Бортников Н.С. провел усовершенствование метода выработки реакции внутривенного самовведения у мышей. Повышение качества выполнения экспериментальной процедуры (включая сокращение количества используемых в эксперименте животных, необходимых для получения статистически обоснованных результатов), в конечном счете будет способствовать росту эффективности научно-исследовательской работы.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных

Структура и оформление работы

Диссертационная работа изложена на 134 листе машинописного текста, содержит 9 таблиц, проиллюстрирована 18 рисунками. Список литературы включает 186 источников, из них 5 - отечественные и 181 - иностранные. Построение диссертации классическое в соответствии с существующими требованиями.

Во **введении** автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, а также раскрывает научную новизну полученных результатов.

В **1-й главе** Бортников Н.С. описывает типы и подтипы рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, их экспрессию у млекопитающих, делая акцент TAAR1 и их функциональной роли в работе центральной нервной системы. Автор подробно освещает современное виденье механизмов внутриклеточной передачи сигнала при активации TAAR1. Бортников Н.С. раскрывает существующие представления о физиологической роли TAAR1 и их разработанности в качестве фармакологической мишени, в первую очередь для лечения химических аддикций. Обзор отражает хорошую осведомленность автора в сфере его научных интересов и ориентирует читателя в современном состоянии проблемы, затрагиваемой в диссертационном исследовании.

2-я глава содержит сведения о количестве и видах использованных в экспериментах животных, условиях их содержания. Описаны и обоснованы особенности дизайна исследования. Последний раздел данной главы посвящён описанию методов, которые применялись для статистической обработки полученных результатов. Глава иллюстрирована рисунками и таблицами, что облегчает понимание особенностей использованных методов.

В **3-й главе** приведены данные, полученные при изучении эффектов

агониста TAAR1 на инициацию и поддержание реакции внутривенного самовведения никотина у мышей и крыс, соответственно. Стоит подчеркнуть, что оценка автором эффектов повторного введения соединения RO5263397 позволила получить данные, свидетельствующие об отсутствии толерантности к выявленному «антиаддиктивному» эффекту исследуемого вещества. В контрольных экспериментах автор оценивал влияние фармакологической активации TAAR1 на оперантную реакцию, поддерживаемую пищевым подкреплением для проверки специфичности потенциально терапевтического эффекта экспериментального соединения. Дополнительную специфичность полученных находок (отсутствие собственных подкрепляющих свойств у RO5263397) подтверждена с помощью реакции условнорефлекторного предпочтения места.

Автор приходит к **заключению**, что селективные агонисты TAAR1 обладают высоким терапевтическим потенциалом в области психофармакологии, отличающимся от известных групп психотропных препаратов возможностью избежать обычных для них нежелательных явлений (седации, моторных нарушений и т.д.).

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам 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 диссертации возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

1. Паттерны экспрессии TAAR могут отличаться у разных

биологических видов. Насколько можно переносить данные настоящего исследования, выполненного на грызунах, на людей?

2. Чем руководствовался автор при выборе частичного агониста TAAR1 соединения RO5263397, а не какого-либо из существующих полных агонистов для изучения фармакологического потенциала данной мишени?

3. Чем руководствовался автор, выбирая дозу и число дней введений при оценке эффектов повторного введения соединения RO5263397 на реакцию внутривенного самовведения у крыс?

4. Исследования соединения RO5263397 были приостановлены по результатам 1 фазы клинических исследований. С учетом полученных автором результатов в экспериментальных сериях исследований можно ли говорить о новых выявленных фармакологических свойствах для соединения RO5263397? Может ли это повлиять на возможность возобновления его дальнейшей разработки?

Заключение

Диссертационная работа Бортникова Никиты Сергеевича «Поведенческие эффекты агониста TAAR1 RO5263397 в экспериментальных моделях химических зависимостей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для фармакологии и клинической фармакологии, а именно экспериментальная апробация агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го подтипа, в качестве перспективной фармакологической группы для лечения химических аддикций.

Диссертационная работа Бортникова Никиты Сергеевича 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 Бортников Никита Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент


Профессор кафедры фармакологии и биоинформатики
ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России
д.м.н., доцент

«24» 05 2025 г.

 Яковлев Д.С.

Подпись доктора медицинских наук Яковлева Д.С. заверяю
Проректор по научной деятельности ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
доктор фармацевтических наук, доцент



 Бабков Д.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
400066, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1 Тел. +7 (8442) 38-50-05, E-mail: post@volgmed.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 Яковлеве Дмитрии Сергеевиче по диссертации соискателя Бортникова Никиты Сергеевича на тему: «Поведенческие эффекты агониста TAAR1 RO5263397 в экспериментальных моделях химических зависимостей» 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
Яковлев Дмитрий Сергеевич	1981, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармакологии и биофармацевтики ВолГМУ	Доктор медицинских наук, доцент 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология	<p>1. Pharmacological Properties of 2-Aminobenzimidazole Halides and Imidazo [1,2-a] Benzimidazole Derivatives / A. A. Spasov, N. A. Gurova, L. V. Naumenko [et al.] // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2022. – Т. 48. – № 2. – P. 281-291. – DOI: 10.1134/S1068162022020236</p> <p>2. Searching for new anxiolytic agents among derivatives of 11-dialkylaminoethyl-2,3,4,5-tetrahydrodiazepino [1,2-a] benzimidazole / D. V. Maltsev, A. A. Spasov, D. S. Yakovlev [et al.] // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – Vol. 161. – A. 105792. – DOI 10.1016/j.ejps.2021.105792.</p> <p>3. Synthesis of 2-chloropurine ribosides with chiral amino acid amides at C6 and their evaluation as A1 adenosine receptor agonists / M. Y. Berzina, B. Z. Eletskaia, A. L. Kayushin [et al.] // Bioorganic chemistry – 2022. – Vol. 126. – A. 105878. – DOI – doi:10.1016/j.bioorg.2022.105878.</p>

				<p>4. Synthesis and Ocular Hypotensive Properties 3(4)-Alkyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amines / A. A. Ushakova, V. V. Fedotov, R. A. Drokin [et al.] // ChemistrySelect. – 2024. – Vol. 9. – № 43. – A. e202404243. – DOI: 10.1002/slct.202404243.</p> <p>5. Effects of Nitroazolopyrimidines on the A1 Adenosine Receptor and Intraocular Pressure in Rats / K. V. Savateev, V. L. Rusinov, S. K. Kotovskaya [et al.] // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2022. – Vol. 48. – № 4 – P. 777-782. – DOI: 10.1134/s1068162022040185.</p>
--	--	--	--	---

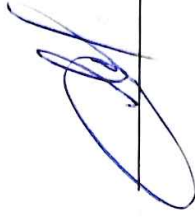
Согласен на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации


Оппонент

Профессор кафедры фармакологии и биоинформатики
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент

Подпись доктора медицинских наук Яковлева Д.С. заверяю
Проректор по научной деятельности ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России,
доктор фармацевтических наук, доцент Бабков Денис Александрович

« 16 » 04 2025 года

 Яковлев Д.С.

 Бабков Д.А.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
400066, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1 Тел. +7 (8442) 38-50-05
E-mail: post@volgmed.ru

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