

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по стратегическому развитию,
науке и инновациям ИИУ «БелГУ»
Е.В. Скрипникова

2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» о научно-практической значимости диссертации Бортникова Никиты Сергеевича на тему: «Поведенческие эффекты агониста TAAR1 RO5263397 в экспериментальных моделях химических зависимостей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Нейропсихические расстройства являются актуальной проблемой, стоящей перед сообществом биомедицинских исследователей и клинических специалистов. С одной стороны наблюдается повышение заболеваемости пациентов, с другой существующие подходы к терапии, в том числе к фармакотерапии, являются недостаточно клинически эффективными, а также могут вызывать тяжелые нежелательные эффекты, серьезно ограничивающие возможности их практического использования. Все это подчеркивает необходимость поиска новых фармакологически активных соединений с нейропсихотропным действием и их дальнейшую доклиническую и клиническую разработку. Все вышесказанное еще более актуально для аддиктивных состояний в связи с социально-экономическими причинами, например, стремительным ростом числа пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, представляющих собой крайне тропную к данным заболеваниям группу населения, а также постоянным появлением на черном рынке новых наркотических веществ.

Одной из групп нейропсихотропных фармакологических агентов, которая потенциально интересна для поиска и разработки новых «антиаддиктивных» препаратов, являются агонисты рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами 1-го подтипа (trace amine-associated receptor 1, TAAR1). Из данных литературы известно, что активация TAAR1 способна регулировать синтез и высвобождение ключевого медиатора раз дофамина из аксональных терминалей дофаминовых нейронов. Хотя вещества данной группы рассматривали в первую очередь как потенциальные антипсихотические препараты, можно предположить, что еще одной областью их практического применения может стать фармакотерапия патологического пристрастия к психоактивным веществам. Таким образом, актуальность и востребованность темы диссертационной работы

Бортникова Н.С., посвященной доклиническому изучению действия агонистов TAAR1 в моделях химической аддикции, не вызывает сомнений.

Новизна исследования, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование, проведенное Бортниковым Н.С., позволило получить следующие оригинальные результаты:

Исследованный агонист TAAR1 RO5263397 снижает уровень дофамина в полосатом теле у крыс, что доказывает угнетающее влияние активации данных рецепторов на дофаминергическую систему.

RO5263397 в дозозависимой манере блокирует инициацию реакцию внутривенного самовведения у мышей и снижает поведение, направленное на получение инъекции никотина, у крыс, что указывает на то, что активация TAAR1 может снижать подкрепляющие свойства аддиктивных веществ.

Введение RO5263397 снижает выраженность сахаринового депривационного эффекта у крыс, что свидетельствует о потенциальных противорецидивных свойствах агонистов TAAR1.

Представленные результаты получены на основании необходимого количества исследований с использованием адекватных поставленным цели и задачам методов исследований и статистической обработки данных и представляются воспроизводимыми. Выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы.

Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической деятельности

Теоретическая значимость заключается в расширении существующих представлений о потенциальных терапевтических подходах к лечению химических аддикций. Представленные в работе Бортникова Н.С. результаты подтверждают специфичность потенциально терапевтических эффектов соединений группы агонистов TAAR1.

Практическая значимость настоящей диссертации заключается в экспериментальной апробации современных подходов к доклинической проверке потенциально «антиаддиктивных» веществ: необходимости оценки таких эффектов не только при однократном, но и при повторном введении, изучения влияния тестируемых фармакологических агентов на поведение, поддерживаемые альтернативными (пища, вода) типами подкрепления, проверке на наличие собственных подкрепляющих свойств.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты и выводы, полученные в ходе проведения настоящего исследования, могут быть использованы в научно-педагогической практике медицинских вузов, в области разработки отечественных нейробиологических препаратов в ряду агонистов TAAR1.

Структура и содержание работы

Диссертация Бортникова Н.С. имеет стандартную структуру, изложена на 134 страницах печатного текста и включает следующие разделы: Введение, Обзор литературы (глава 1), Материалы и методы (глава 2), Результаты исследования (глава 3) и их Обсуждение (глава 4), выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список использованных сокращений и цитируемых источников (последний состоит из 186 источников, из них 5 – отечественные и 181 – иностранные). Работа проиллюстрирована 18 рисунками и 9 таблицами.

Во *введении* автор обосновывает актуальность темы работы, формулирует цель и задачи исследования.

В *первой главе* представлен обзор литературы, который соответствует поднимаемой в диссертации проблеме. Автор освещает имеющуюся информацию о физиологическом значении TAAR1 и механизмах внутриклеточной передачи информации при их активации, а также подробно рассматривает исследования, касающиеся эффектов агонистов TAAR1 в моделях аддиктивных состояний. Итог главы подводит авторской вывод о недостаточном объеме данных, характеризующих специфичность действия агентов данной фармакологической группы в такого рода моделях. Сложно не согласиться с мнением Бортникова Н.С., что неверная интерпретация поведенческих проявлений фармакологической активации TAAR1 может резко повысить риск неудач при переходе от доклинического уровня к испытаниям на пациентах.

В методической части (*вторая глава*) весьма квалифицированно и достаточно подробно описаны экспериментальные подходы. Использованные методы в достаточной мере адекватны задачам, сформулированным во вводной части диссертации. Методы в основном включают поведенческие тесты. Дополнительно приведено описание вспомогательного хроматографического метода для проверки уровня моноаминов и их метаболитов в биологических образцах. В финальном подразделе главы рассмотрены методы, использованные для статистической обработки полученных результатов.

Результаты экспериментальных исследований подробно представлены автором в *третьей главе* диссертационной работы. В начале Н.С. Бортников дает детальное описание данных, полученных при проверке действия RO5263397 на уровень моноаминов в образцах полосатого тела крыс. Большая часть главы посвящена представлению данных, полученных при изучении действия агониста TAAR1 (при однократном и повторном, что более точно соответствует использованию такого рода веществ в клинической практике, введении) на реакцию внутривенного самовведения никотина у крыс и мышей, а также в соответствующих контрольных экспериментах с альтернативными режимами пищевого подкрепления. В конце Бортников представляет данные экспериментов по оценке влияния тестируемого соединения на сахариновой депривационный эффект, а также проверку его собственных подкрепляющих свойств в тесте Условно-рефлекторное предпочтение места.

Итог выполненной работы подводят *заключение* и *выводы*, в которых автор подробно обсуждает полученные в ходе выполнения работы данные.

Замечания по работе

Критических замечаний по работе Бортникова Н.С. нет. Наличие орфографических, пунктуационных и стилистических погрешностей не влияет на общее положительное впечатление о работе.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения диссертации, отражена общая характеристика работы. Представленный автореферат соответствует содержанию диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Бортникова Никиты Сергеевича на тему: «Поведенческие эффекты агониста TAAR1 RO5263397 в экспериментальных моделях химических зависимостей» является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной для фармакологии и клинической фармакологии научной задачи по оценке фармакодинамических эффектов агониста TAAR1 RO5263397 в моделях аддиктивных состояний.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования настоящая диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Бортников Никита Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии (протокол № 10а от 19 мая 2025 г.).

Заведующий кафедрой фармакологии
и клинической фармакологии НИУ «БелГУ»,
доктор медицинских наук, профессор

Покровский М.В.

« 19 » мая 2025 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85; тел. (47937) 30-12-11; Info@bsuedu.ru



В диссертационный совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
В аттестационное дело **Бортникова Н.С.**

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное наименование организации с указанием ведомственной принадлежности в соответствии с Уставом	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом	ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; «НИУ «БелГУ»
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Тип организации	Высшее учебное заведение
Почтовый адрес	308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
Адрес официального сайта организации в сети «Интернет»	https://bsuedu.ru
Адрес электронной почты	Info@bsuedu.ru
Телефон	+7 (4722) 30-12-11
Сведения о руководителе ведущей организации: Ф.И.О., ученая степень, ученое звание, должность	Карловская Евгения Анатольевна, доктор экономических наук, доцент, ректор
Сведения о лице, утвердившем отзыв ведущей организации: Ф.И.О., ученая степень, ученое звание, должность	Скрипникова Елена Владимировна кандидат сельскохозяйственных наук, доцент проректор по стратегическому развитию, науке и инновациям
Сведения о лице, составившем отзыв ведущей организации: Ф.И.О., ученая степень, ученое звание, должность	Покровский Михаил Владимирович доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)</p> <p>1. Оценка нейропротекторной активности пептидного миметика гетерорецептора EPOR/CD131 при моделировании нейродегенеративных</p>	

процессов / Ю. В. Степенко, Т. Г. Покровская, М. В. Корокин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2024. - Т. 87. - № 4. - С. 9-14.

2. Изучение нейропротекторного действия композиции на основе тетрапептида НАЕЕ, цинка и человеческого сывороточного альбумина при моделировании ТАУ - протеинопатии / В. С. Шмигерова., Т. Г. Покровская, М. В. Корокин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2024. - Т. 87. - № 5. - С. 3-8.

3. Связь EPOR/CD131 - опосредованной нейопосредованной нейропротекции при хронической экспозиции этанола у крыс с модуляцией экспрессии генов аутофагии, апоптоза, нейровоспаления и нейрональной регенерации / М. В. Покровский, В. О. Солдатов, М. А. Затолокина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2021. - Т. 84. - № 2. - С. 91-98.

4. Когнитивные и тревожно-депрессивные нарушения у пациентов, страдающих возрастной макулярной дегенерацией и катарактой / Н. М. Агарков, М. М. Яблоков, Д. А. Коняев, Н. В. Попова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2021. - Т. 23, № 2. - С. 83-90.

5. Лечение когнитивных и поведенческих расстройств у детей с помощью транскраниальной магнитной стимуляции: обзор литературы / Ю. В. Нестерова, Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2021. - Т. 18, № 6.- С. 498-506.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ведущая организация дает согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, хранение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России и в информационной системе «Интернет».

Проректор по стратегическому развитию,
науке и инновациям НИУ «БелГУ»



Е.В. Скрипникова

« 16 » 04 2025 г.