

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования



«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России)

Профессора Попова ул., д. 14, лит. А
вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров
Санкт-Петербург, 197022

Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03

E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007

ИНН 7813045875, КПП 781301001

16.05.2025 № 33-752

На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учре-
ждения высшего образования «Санкт-
Петербургский государственный хими-
ко-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации,

доктор фармацевтических наук
профессор



Наркевич И.А.

«16» мая 2025 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Современная фармацевтическая отрасль сталкивается с серьезной проблемой - значительным снижением эффективности инновационных препаратов при переходе от доклинических исследований к клиническим испытаниям. Данная проблема отчасти может быть ассоциирована с методологическими отличиями при проведении доклинических и клинических исследований, в частности в схемах дозирования – в исследованиях на животных преимущественно оценивают эффекты разовых доз, тогда как клинические испытания предполагают длительное применение препаратов. Возможное решение этой проблемы видится в более тщательном изучении феномена толерантности уже на доклиническом этапе, что позволит повысить точность прогнозирования клиниче-

ской эффективности и исключить заведомо бесперспективные соединения до начала клинической разработки.

Исходя из сказанного, диссертационная работа Доротенко А.Р., направленная на оценку риска развития лекарственной толерантности к эффектам соединений двух перспективных фармакологических классов: ингибиторов фосфодиэстеразы 10А (ФДЭ10А) и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами (TAAR1), представляется крайне актуальной и своевременной.

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

Исследование, проведенное Доротенко А.Р. позволило получить следующие оригинальные наработки и результаты:

1) В исследовании получены новые данные о действии агонистов TAAR1 *in vivo*. Впервые продемонстрировано их противокompulsивное действие, которое сохраняется без признаков толерантности и в случае повторного введения, что делает данную группу соединений крайне перспективной для разработки новых препаратов для лечения обсессивно-компульсивного расстройства и других расстройств, сопровождающихся компульсивным поведением.

2) Разработана и экспериментально апробирована новая *in vivo* фармакогенетическая модель паркинсонизма. В основе модели использование генетически модифицированных крыс с нокаутом гена дофаминового транспортера, которым дополнительно фармакологически ингибируют тирозингидроксилазу с помощью вещества альфа-метил-пара-тирозина. У модельных животных практически до нуля снижается уровень дофамина в стриатуме, а также наблюдаются выраженные моторные нарушения, ассоциированные с гиподофаминергией (каталепсия, гипокинезия), соответственно, такие животные могут быть использованы в качестве тест-системы для поиска новых фармакологических агентов для лечения поздних

стадий болезни Паркинсона, в том числе и тех, которые работают не через увеличение дофаминергической нейротрансмиссии.

3) Проведенные доклинические исследования с использованием двух моделей гиподопаминергических состояний подтвердили противопаркинсоническую активность ингибиторов PDE10A, не ассоциированную с увеличением дофаминовой нейротрансмиссии. Автором также установлено, что при повторном применении этих соединений у животных развивается фармакологическая толерантность к стимулирующему действию ингибиторов PDE10A на двигательную активность, что при их дальнейшей разработке в качестве противопаркинсонических средств может значительно снизить их терапевтическую эффективность у пациентов и ограничить применение в клинической практике.

4) Предложен ряд гипотез, позволяющих объяснить возникновение лекарственной толерантности к эффектам ингибиторов PDE10A.

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов, научных положений, выносимых на защиту, определяется:

1) Комплексным и современным подходом к проведению доклинических экспериментов, включая использование заимствованных из клинических исследований приемов по снижению субъективности получаемых результатов: рандомизация, ослепление, предрегистрация протокола исследования до проведения экспериментов и т.д.;

2) Достаточным объемом экспериментальных исследований: для выполнения работы использовано почти пять сотен экспериментальных животных;

3) Использование веществ позитивного контроля для валидации доклинических методик;

4) Использование в экспериментах нескольких методик *in vivo*, подразумевающих принципиально разный подход к моделированию состояния.

Такой подход позволяет уверенно оценить воспроизводимость получаемых результатов.

Выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы.

Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической деятельности

Практическая значимость исследования Доротенко А.Р. заключается в:

- доказательстве стимулирующего эффекта ингибиторов PDE10A при их изучении на моделях паркинсонизма, что подтверждает потенциал ингибиторов PDE10 в качестве нового класса противопаркинсонических средств;
- обосновании перспективности агонистов TAAR1 (на примере RO5263397) для терапии обсессивно-компульсивного расстройства, благодаря устойчивому противокompulsивному действию без признаков толерантности;
- создании и валидации новой доклинической модели поздних стадий болезни Паркинсона на основе генетически модифицированных крыс с применением фармакологического ингибирования синтеза дофамина.

Теоретическая значимость работы включает:

- углубление понимания механизмов действия ингибиторов PDE10A, включая феномен толерантности при повторном введении;
- формирование концепции о необходимости детального изучения эффектов нейрорепсихотропных средств в рамках их многократного дозирования на доклиническом этапе. Предполагается, что это позволит исключить неэффективные молекулы-кандидаты до инициации дорогостоящих клинических испытаний.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты и выводы, полученные в ходе проведения настоящего исследования, могут быть использованы в научно-педагогической практике меди-

цинских вузов, а апроирированные доклинические модели гиподофаминергических состояний – для изучения и разработки инновационных противопаркинсонических средств.

Структура и содержание работы

Диссертация Доротенко А.Р. имеет стандартную структуру, изложена на 137 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, список использованных сокращений и цитируемых источников (последний состоит из 162 источников). Работа проиллюстрирована 21 рисунком и 14 таблицами.

В первой главе представлен комплексный анализ современных отечественных и зарубежных научных публикаций, соответствующих тематике диссертационного исследования. Особое внимание уделено систематизации современных взглядов на проблему лекарственной толерантности, включая ее классификацию, механизмы развития и значение при создании новых поколений психотропных препаратов. Детально проанализировано текущее состояние исследований ингибиторов PDE10A на различных стадиях разработки – от доклинических испытаний до клинического применения, с оценкой перспектив данного класса соединений. Отдельный раздел посвящен рассмотрению TAAR1 как многообещающей молекулярной мишени для разработки инновационных лекарственных средств, направленных на лечение патологий центральной нервной системы. Проведенный сравнительный анализ двух указанных фармакологических классов позволил выявить их ключевые терапевтические преимущества, потенциальные ограничения и основные проблемы, связанные с разработкой, среди которых особое место занимает вопрос формирования лекарственной толерантности.

Во второй главе описаны методы, использованные в ходе проведения диссертационного исследования. Предложенные методы соответствуют по-

ставленным целям и задачам. Кроме того, в данной главе приведено подробное описание исследуемых соединений, а также подходов и условий проведения экспериментов по оценке поведения животных.

В третьей главе изложены данные, описывающие влияние агониста TAAR1 RO5263397 на компульсивное поведение крыс. Продемонстрировано, что исследуемый препарат эффективно снижал полидипсию как при однократном, так и при повторном введении, без признаков развития толерантности. Результаты как при однократном, так и при повторном введении, без признаков развития толерантности. Дополнительно приведены результаты контрольных экспериментов, подтверждающих специфичность описанного противокompульсивного действия. В отдельном разделе описаны результаты экспериментов с ингибиторами PDE10A, демонстрирующие их выраженное стимулирующее действие в моделях гиподофаминергии, снижающееся при многократном применении.

В четвёртой главе представлена интерпретация полученных результатов и сформулировано заключение о рисках развития лекарственной толерантности к эффектам соединений изучаемых фармакологических классов.

Оформление диссертации не вызывает нареканий, работа читабельна. Основные положения сформулированы четко. Выводы конкретны и вытекают из сути работы. Результаты отражены в периодической печати, по теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Дополнительно по теме диссертации опубликовано 3 тезиса в материалах международных научных конференций.

Замечания по работе

Критических замечаний по работе Доротенко А.Р. нет. Наличие незначительного количества орфографических, пунктуационных и стилистических погрешностей не влияет на общее положительное впечатление о работе. В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие

дополнительного пояснения и уточнения:

- 1) Каковы возможные перспективы применения агонистов TAAR1 в лечении расстройств пищевого поведения, учитывая их способность влиять на высвобождение GLP1 периферически расположенными TAAR1?
- 2) Принимая во внимание, что MDMA является частичным агонистом TAAR1, возможно ли наличие аддиктивных эффектов у других агонистов TAAR1?

В целом, рецензируемая диссертация производит самое благоприятное впечатление, включает большой объем экспериментальных данных, результаты исследования адекватно интерпретированы.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения диссертации, отражена общая характеристика работы. Представленный автореферат соответствует содержанию диссертации, однако следует отметить, что некоторые обозначения на рисунках выполнены очень мелким шрифтом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Доротенко Артема Романовича на тему: «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», является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной для фармакологии и медицины научной задачи по оценке потенциала развития лекарственной толерантности к эффектам агонистов TAAR1 и ингибиторов PDE10A.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., №

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, протокол № 07 от 15.05.2025.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук профессор

15 мая 2025 года

Сергей Владимирович Оковитый

197022, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14 литера А., ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, тел.: 8 (812) 499-39-00, <https://spnfu.ru>; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com.



В Диссертационный Совет 21.2.005.02 на базе
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Волгоградский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(400066, г.Волгоград, пл.Павших Борцов, д.1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание	Наркевич Игорь Анатольевич, доктор фармацевтических наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Оковитый Сергей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, (3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология), заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	1. Makarov M. S., Sysoev Yu. T., Guzenko M. K. et al. Color-Coding Assessment of Haloperidol Effects on Animal Behavior in the Open Field Test // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2023. Vol. 59, No. 1. P. 274-284. DOI 10.1134/S0022093023010222. 2. Sysoev Yu. I., Shustov M. V., Prikhodko V. A. et al. Exploring the Molecular and Genetic Mechanisms of Action of the α_2-Adrenergic Agonist Mafedine in Experimental Traumatic Brain Injury in Rats // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2023. Vol. 59, No. P. 438-456. DOI 10.1134/S0022093023020217. 3. Сысоев Ю. И., Шиц Д. Д., Пучик М. М. et al. Электrokортикография в нейрофармакологических исследованиях на мелких лабораторных животных // Experimental and Clinical Pharmacology, 2023. Vol. 86. No. 11s. P. 143. DOI 10.30906/ekf-2023-86s-143. 4. Чистякова Е. Ю., Лисицкий Д. С., Оковитый С. В. Влияние производных диметиламиноэтанола на двигательную и исследовательскую активность мышей в тесте «открытое поле» // Experimental and Clinical Pharmacology. 2023. Vol. 86, No. 11s. P. 157a. DOI 10.30906/ck1-2023-86s-157a.

	5. Шишкова В. Н., Прихолько В. А., Оковитый С. В. Выбор современного нейροпротекторного препарата как базовая стратегия в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний // Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 10. С. 41-49, DOI 10.21518/ms2023-232.
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	197022
Город	Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров
Улица	Профессора Попова
Дом	14, литера А
Телефон	+7 (812) 499-39-00
e-mail	rectorat.main@pharminnotech.com

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России 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.

Ректор



И.А. Наркевич

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

