

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории фармакологии психических заболеваний ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Ковалева Георгия Ивановича 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 проблемы

Работа Бортникова Н.С. посвящена решению актуальной научной задачи – поиску новых терапевтических мишеней для лечения химических аддикций. Данные расстройства являются важной проблемой современного здравоохранения. Химические аддикции занимают одно из первых мест по распространенности среди других психических расстройств. Более того в мире и, в частности, в Российской Федерации в последние годы наблюдается стойкая тенденция к увеличению доли пациентов с заболеваниями этой группы. Также стоит подчеркнуть, что лечение и уход за больными с химическими аддикциями составляют значительную часть общего «бремени» психических расстройств, что связано как с их широкой распространенностью, так и с началом в юношеском возрасте. Существующая терапия химических аддикций недостаточно эффективна, и, по сути, сводится либо к заместительной (в РФ разрешена только для лечения табакокурения), либо к противорецидивной терапии. Более того, существующие препараты недостаточны эффекты и лечение с их помощью часто сопровождается развитием ряда тяжелых нежелательных эффектов. Все вышесказанное делает поиск новых мишеней лекарственных средств для терапии химических аддикций актуальной и важной проблемой современной нейropsихофармакологии. Одной из таких перспективных мишеней являются рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами, 1-го подтипа

(TAAR1), модулирующих синтез и высвобождение дофамина из аксональных терминалей дофаминергических нейронов и, таким образом, активность дофаминергической системы.

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

Научные положения, выносимые Бортниковым Н.С. на защиту, убедительно доказаны в проведенной научной работе, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях. 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).

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.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Представленные в диссертационной работе результаты получены в результате экспериментальных исследований на достаточном количестве лабораторных животных. Статистическая обработка данных проведена

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

Научная новизна исследования не вызывает сомнений и представляет значительный интерес для науки. В частности, автором:

- 1) Впервые продемонстрировано, что введение агониста TAAR1 крысам сопровождается снижением уровня дофамина в стриатуме;
- 2) Впервые сравнено действие агониста TAAR1 на реакцию внутривенного самовведения никотина у крыс при однократном и повторном введении;
- 3) Впервые оценено влияние фармакологической активации TAAR1 на выраженность сахаринового депривационного эффекта у крыс.

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

### **Теоретическая и научно-практическая значимость**

Научно-практическая значимость работы Бортникова Н.С. состоит в том, что полученные в данной работе экспериментальные свидетельства позволяют утверждать, что TAAR1 являются перспективной терапевтической мишенью для разработки новых препаратов для лечения химических аддикций. Соответственно, настоящее диссертационное исследование подтверждают целесообразность дальнейшей разработки оригинальных нейропсихотропных средств на основе агонистов TAAR1, ранее рассматриваемых только как потенциальные препараты с антипсихотическим действием.

Данная работа позволила создать существенный научный задел для последующего изучения молекулярных механизмов влияния активации TAAR1 на процессы подкрепления и восстановления поведения, связанного с

приемом аддитивных веществ. Еще один аспект теоретической значимости настоящей работы заключается в том, что она позволила подчеркнуть важность использования на доклиническом этапе проверки потенциальных антиаддитивных веществ контрольных экспериментов с альтернативными видами подкрепления для подтверждения специфичности наблюдаемых эффектов.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

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

### **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.

**Первая глава** содержит обзор современных литературных источников, освещающих роль TAAR1 в регуляции моноамин- и глутамат-ергической нейротрансмиссии, а также описание нейробиохимических и поведенческих эффектов эндогенных и синтетических агонистов TAAR1, а также их потенциальных клеточных механизмов действия. Автор делает вывод о недостаточном объеме данных, характеризующих специфичность эффектов изучаемых соединений в экспериментальных моделях химических аддикций, а также о том, что некоторые поведенческие проявления данных расстройств, например, депривационный эффект, остались вне поля зрения предшествующих исследователей.

Во **второй главе** представлена информация о методологии выполненных экспериментальных исследований. Наряду с традиционными,

«эталонными» экспериментальными подходами для изучения антиаддиктивного действия фармакологических агентов, такими как, например, реакция внутривенного самовведения у крыс или реакция условно-рефлекторного предпочтения места, автор также использует редко применяемые из-за высокой трудоемкости методы как сахариновый депривационный эффект.

**В третьей главе** подробно описаны результаты изучения эффектов агониста TAAR1 RO5263397. В частности, автором оценивалось влияние исследуемого фармакологического агента как на инициацию, так и на поддержание внутривенного самовведения никотина. Представлены данные, полученные при сравнении эффектов однократного и повторного введения агониста TAAR1 на поддержание реакции внутривенного самовведения никотина у крыс, свидетельствующие об отсутствии толерантности к потенциально терапевтическим эффектам. В работе Бортников Н.С. также оценил влияние фармакологической активации TAAR1 на реакцию, поддерживаемую различными режимами пищевого подкрепления, и свидетельствующие о специфичности потенциально терапевтических эффектов экспериментального соединения, однако указывающих на возможные побочные эффекты. Специфичность полученных находок подтверждают эксперименты по оценке эффектов агониста TAAR1 на выраженность сахаринового депривационного эффекта. Данная неоперантная методика впервые использована для оценки поведенческих эффектов TAAR1. Также в работе показано отсутствие способности RO5263397 вызывать реакцию условно-рефлекторного предпочтения места, что свидетельствует об отсутствии у исследуемого соединения собственных вторично-подкрепляющих свойств.

Автор приходит к заключению, что селективные агонисты TAAR1, несмотря на возможное возникновение побочных эффектов (седация, нарушение моторных функций, снижение общей активности), обладают специфичностью потенциально терапевтических эффектов и высоким

потенциалом клинического применения. При этом пресинаптический принцип действия агонистов TAAR1 позволит избежать выраженных побочных явлений, характерных для известных групп психотропных препаратов.

### **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 диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

1. Какой механизм действия агонистов TAAR1 на клеточном уровне с точки зрения диссертанта является наиболее существенным для выявленного антиаддиктивного действия?

2. Хорошо известно, что разные группы пациентов характеризуются разной чувствительностью к развитию аддикций. Какую роль могут играть эндогенные агонисты TAAR1 в данной чувствительности?

3. В соответствие с первой главой работы ряд веществ с психостимулирующим действием, в частности амфетамин и метамфетамин, обладают способностью активировать TAAR1. Известно ли о таком действии у разработанных в России препаратов, например, у мезокарба и фонтурацетама?

### **Заключение**

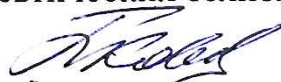
Таким образом, диссертационная работа Бортникова Никиты Сергеевича «Поведенческие эффекты агониста TAAR1 RO5263397 в экспериментальных моделях химических зависимостей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является

законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Суханова И.М., содержащей решение актуальной научной задачи для фармакологии, клинической фармакологии – экспериментальное обоснование антиаддиктивного потенциала агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го подтипа.

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**

доктор медицинских наук (14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология), профессор, главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»



Г.И. Ковалев

«14» мая 2025 г.

Подпись Г.И. Ковалева заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,

к.б.н.



Е.В.Васильева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»)

Адрес организации: Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская, 8  
Тел. +7 (499) 151 18 81; E-mail: [info@academpharm.ru](mailto:info@academpharm.ru);  
Официальный сайт: <https://www.academpharm.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 Ковалеве Георгии Ивановиче 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ковалев Георгий Иванович | 1950, Российская Федерация | Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний | Доктор медицинских наук, профессор 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология | <p>1. The neuropeptide cycloprolylglycine produces antidepressant-like effect and enhances BDNF gene expression in the mice cortex / A. A. Abdullina, E. V. Vasileva, T. A. Gudasheva [et al.] // Journal of Psychopharmacology. – 2022. – Vol. 36, No. 2. – P. 214-222. – DOI 10.1177/02698811211069101. – EDN IIOGAR.</p> <p>2. Сравнительное изучение влияния производных адамантана на поведение мышей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания / Н. А. Сухорукова, Р. М. Салимов, Г. И. Ковалев // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2022. – № 1. – С. 3-8. – DOI 10.37489/2587-7836-2022-1-3-8. – EDN PGOSPG.</p> <p>3. Поведенческие и нейрорецепторные эффекты производного рацетама ГИЖ-290 с использованием экспериментальной модели дефицита внимания / Г. И. Ковалев, Н. А. Сухорукова, Е. В. Васильева [и др.] // Биомедицинская химия. – 2022. – Т. 68, № 5. – С. 367-374. – DOI 10.18097/PBMC20226805367. – EDN GIOEWV.</p> |

|  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | <p>4. Эффекты пантогама актив на поведение и нейрорецепторный спектр при моделировании синдрома дефицита внимания у мышей / Н. А. Сухорукова, Е. В. Васильева, Е. А. Кондрахин [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2022. – № 2. – С. 23-30. – DOI 10.37489/2587-7836-2022-2-23-30. – EDN UIAEMJ.</p> <p>5. Phenibut, Semax, and GIZh-290 Modulate Cortical mGluII Receptors in an Attention Deficit Model in Mice / N. A. Sukhorukova, E. V. Vasil'eva, G. I. Kovalev // Neurochemical Journal. – 2023. – Vol. 17, No. 2. – P. 224-229. – DOI 10.1134/s1819712423020137. – EDN MRDVII.</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

Главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний  
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»  
д.м.н., профессор



Г.И.Ковалев

Подпись доктора медицинских наук Ковалева Георгия Ивановича заверяю:  
Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,

к.б.н

«16» *апреля* 2025 года



Е.В.Васильева



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Адрес организации: Российская Федерация, 125315, Москва, Балтийская, 8

Тел. +7 (499) 151 18 81

E-mail: [info@academpharm.ru](mailto:info@academpharm.ru)

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