

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.02.005.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК САВЧЕНКО АРТЕМА АЛЕКСЕЕВИЧА

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20.06.2025, протокол №26

О присуждении Савченко Артему Алексеевичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Экспериментальная фармакотерапия апатоподобного состояния у крыс», по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 18.04.2025, протокол №17 диссертационным советом 21.2.005.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России), 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1, (совет утвержден приказом № 714/нк, от 02.11.2012, на период действия номенклатуры специальностей научных работников).

Соискатель Савченко Артем Алексеевич 1996 года рождения, родился в г.Ейск Краснодарского края. В 2020 году окончил ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России по специальности 31.05.01 «Лечебное дело», успешно прошел государственную итоговую аттестацию, и решением Государственной экзаменационной комиссии присвоена квалификация «Врач – лечебник».

В период подготовки диссертации Савченко Артем Алексеевич с 01.10.2020 по 31.08.2023 обучался в очной аспирантуре на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина. Кандидатские экзамены сданы: история и философия науки - отлично, иностранный язык (английский) - отлично, 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология – отлично.

С 2020 г. и по настоящее время Савченко Артем Алексеевич – старший лаборант лаборатории Фармакологии поведения отдела Психофармакологии института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Диссертационная работа Савченко А.А. «Экспериментальная фармакотерапия апатоподобного состояния у крыс» выполнена в лаборатории поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Научный руководитель: Суханов Илья Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией поведения отдела психофармакологии Института

фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Оковитый Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Колик Лариса Геннадьевна, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном д.м.н., профессором, заведующим кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России Семиной Ириной Ивановной, отмечает, что диссертация Савченко Артема Алексеевича на тему «Экспериментальная фармакотерапия апатоподобного состояния у крыс» является научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной для фармакологии и медицины научной задачи по разработке новых подходов к моделированию и фармакотерапии апатии. 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., №842, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Савченко А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, протокол № 10 от 13 мая 2025 года. Отзыв подписан и.о. ректора ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., профессором Созиновым Алексеем Станиславовичем и заверен гербовой печатью учреждения.

По теме диссертации опубликовано 22 работы, из них 10 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в полной мере отражающих содержание работы.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Hyperdopaminergia in rats is associated with reverse effort-cost dependent performance / Savchenko, A., Belozertseva, I., Leo, D., Sukhanov, I. // Journal of Psychopharmacology. – 2023. – № 37 (12). – P. 1238-1248.

2. Reversal of the motivational effects of tetrabenazine by NMDA receptor blockade / Savchenko A., Tarchokov S., Dravolina O., Lubec J., Lubec G., Sukhanov I. // Neuropharmacology. – 2025. – № 266. – A. 110277.

3. Cognitive performance in aged rats is associated with differences in distinctive neuronal populations in the ventral tegmental area and altered synaptic plasticity in the hippocampus / Sagheddu C., Stojanovic T., Kouhnavardi S., Savchenko A., Hussein A.M., Pistis M., Monje F.J., Plasenzotti R., Aufy M., Studenik C.R., Lubec J., Lubec G. // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2024. – № 16. – A.1357347.

4. Линии животных со сниженной экспрессией дофаминавого транспортера: перспективы и ограничения использования в экспериментальной нейropsychofarmacology / Савченко А.А., Суханов И.М., Звартау Э.Э. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2020. – № 4 (83). – С. 37–42.

5. Rats Lacking the Dopamine Transporter Display Inflexibility in Innate and Learned Behavior / Belskaya, A., Kurzina, N., Savchenko, A., Sukhanov, I., Gromova, A., Gainetdinov, R.R., Volnova, A. // *Biomedicines*. – 2024. – № 12. – A. 1270.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Бережновой Т.А. — д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России;

2. Виноградовой И.А. — д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ);

3. Волчегорского И.А. — д.м.н., профессора, ЗДН РФ, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России;

4. Покровского М.В. — д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», директор НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ»;

5. Гананольского В.П. — д.м.н., доцента, Врио заведующего кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ.

Отзывы положительные, подтверждают научную и практическую значимость результатов исследования, критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что сотрудники указанных организаций являются высококвалифицированными специалистами в области фармакологии, клинической фармакологии, имеют весомый личный опыт в изучении представленной в диссертационной работе актуальной проблемы, большое количество печатных работ, связанные с темой диссертации соискателя.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработана оригинальная тест-система для поиска новых соединений с антиапатическим действием на основе эффекта ингибитора везикулярного транспортера моноаминов 2 типа тетрабеназина в режиме подкрепления «Возрастающее соотношение 3», которая позволяет эффективно выявлять новые активные соединения с благоприятными фармакологическими характеристиками; **доказана** антиапатическая активность наиболее перспективных веществ – атипичного ингибитора дофаминавого транспортера CE-123 и антагониста глутаматных рецепторов NMDA-подтипа МК-801; **показано**, что нарушение функции дофаминавого транспортера у крыс сопровождается увеличением целенаправленного поведения за

счет повышения ценности подкрепления и толерантности к повышению затрат в виде усилий, в то время как уменьшение обратного захвата серотонина вследствие ингибирования транспортера данного нейромедиатора приводит к снижению целенаправленной активности за счет уменьшения ценности подкрепления; **найлены** мишени для моделирования (везикулярный транспортер моноаминов 2 типа, серотониновый транспортер) и фармакокоррекции (дофаминовый транспортер, глутаматные рецепторы NMDA подтипа) апатоподобного состояния; **выявлено**, что действие кетамина (10 и 20 мг/кг) и никотина (0,4 мг/кг) приводит к снижению целенаправленной активности в условиях низких требований к затратам усилий за счет двигательных нарушений; **установлено**, что действие кофеина в дозах 5 и 10 мг/кг и ингибитора дофаминового транспортера GBR-12909 в дозе 10 мг/кг сопровождается увеличением целенаправленной активности за счет увеличения ценности подкрепления вне зависимости от требований к затрачиваемым усилиям.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: создана новая методология комплексного целенаправленного поиска новых соединений с антиапатическим действием, эффективная для выявления новых перспективных активных мишень-специфических соединений с благоприятными характеристиками; **показана** возможность атипичного ингибитора DAT и антагониста глутаматных рецепторов NMDA-подтипа корректировать апатоподобные поведенческие нарушения, вызванные действием тетрабеназина; **доказана** ключевая роль нарушений моноаминергической нейротрансмиссии в развитии апатоподобного состояния; **определены** перспективы дальнейшего применения результатов исследования в разработке инновационных лекарственных средств лечения апатии, направленных на коррекцию нарушений целенаправленного поведения при различных нейropsychических расстройствах; **заложены** теоретические основы для последующего изучения молекулярных механизмов развития апатоподобных состояний.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработанная методология моделирования апатоподобного состояния внедрена в научно-исследовательскую работу Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России с целью поиска потенциальных средств фармакокоррекции апатоподобных состояний, в первую очередь при деменциях и болезни Паркинсона; **полученные в рамках диссертационного исследования материалы включены** в учебно-методический процесс на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; **показана** важность комплексного подхода к доклиническому моделированию апатоподобных состояний, а также валидации найденных активных соединений для отсева ложноположительных результатов; **найден** новый подход к моделированию апатоподобного состояния *in vivo*. Предложенная тест-система является информативным методом изучения нарушений моноаминергической нейротрансмиссии. Предлагаемая модель основана на введении крысам ингибитора везикулярного транспортера моноаминов 2 типа, что приводит к снижению целенаправленной активности при повышении требуемых затрат усилий; **представлены** рекомендации к дальнейшему изучению механизмов апатоподобных состояний и поиску веществ с антиапатическим действием; **обоснована**

целесообразность дальнейшего расширенного доклинического изучения ингибитора дофаминового транспортера – соединения СЕ-123 и ингибитора глутаматных рецепторов NMDA подтипа – соединения МК-801.

Оценка достоверности результатов исследования выявила высокую степень достоверности полученных результатов

Исследование выполнено в три этапа. На первом этапе выполнена оценка и приоритезация моноаминергических мишеней, пригодных для воспроизведения апатоподобного состояния у крыс. На втором этапе выполнен анализ и отбор соединений для экспериментального изучения возможности фармакотерапии апатоподобного состояния. На третьем этапе выполнен экспериментальный скрининг отобранных соединений на тест-системе апатоподобного состояния.

Использованные методы исследования информативны, современны и адекватны цели и задачам исследования. Результаты исследований обработаны с использованием современных методов статистического анализа (R for Windows, версия 4.3.0). Научные положения и выводы диссертации обоснованы и логичны, соответствуют цели и задачам исследования, базируются на полученных экспериментальных данных.

Теория диссертационной работы согласуется с литературными данными по теме исследования; **идея базируется** на анализе современных подходов к поиску новых фармакологически активных соединений и взглядов на патогенез и лечение апатии; **использованы** информативные и современные методики сбора и обработки данных, сравнительный анализ результатов диссертационного исследования с результатами научных работ, схожих по тематике и дизайну исследования.

Использованы наиболее современные и воспроизводимые методы исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Соискателем лично разработаны цели и задачи исследования, самостоятельно проведен аналитический обзор отечественных и зарубежных научных публикаций, осуществлено планирование исследования. Также соискатель разработал методологию поиска новых соединений с антиапатическим действием и провел отбор соединений. Принимал участие в планировании экспериментальной работы и лично участвовал в ней, анализировал и интерпретировал данные, подготовил и опубликовал статьи, основанные на результатах исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

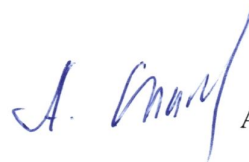
Диссертация Савченко Артема Алексеевича представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (в действующей редакции) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании 20 июня 2025 г. за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для фармакологии, за разработку новых подходов к моделированию и фармакотерапии апатии, диссертационный совет принял решение

присудить Савченко Артему Алексеевичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

При проведении тайного голосования, диссертационный совет в количестве 20 человек, участвовавших в заседании, проголосовали: «За» присуждение учёной степени - 20, «против» - нет, «воздержавшихся» – нет.

Председатель заседания
диссертационного совета 21.2.005.02,
академик РАН, д.м.н., профессор


А.А. Спасов

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.005.02
д.м.н., доцент


О.В. Шаталова

Подписи академика РАН, д.м.н., профессора Спасова Александра Алексеевича и
Ученого секретаря диссертационного совета 21.2.005.02, д.м.н., доцента Шаталовой
Ольги Викторовны заверяю.

Ученый секретарь совета
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России
к.м.н., доцент




О.С. Емельянова

20.06.2025