ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Оковитого Сергея Владимировича на диссертацию Савченко Артема Алексеевича «Экспериментальная фармакотерапия апатоподобного состояния у крыс», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Апатия — широко распространённый синдром, являющийся частью клинической картины нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера, Паркинсона) и психических расстройств (шизофрения), встречающийся у более чем у половины таких пациентов. Апатия серьёзно ухудшает качество жизни, снижает способность к самообслуживанию, повышает частоту госпитализаций и нагрузку на ухаживающих лиц, тогда как существующие препараты демонстрируют недостаточную эффективность. В основе апатии лежит снижение целенаправленной активности, которую связывают прежде всего с нарушением дофаминергической нейропередачи, но в развитии синдрома участвуют и другие моноамины — серотонин и норадреналин, роль которых в патогенезе апатии недостаточно изучена. Экспериментально такой «мотивационный дефицит» может быть воспроизведен у крыс с помощью тетрабеназина (ТБЗ), ингибирующего VMAT2 и вызывающего снижение целенаправленной активности. Применение подобного подхода к моделированию апатоподобного состояния позволяет проводить эффективный скрининг новых «антиапатических» средств, среди которых в первую очередь стоит отметить ингибиторы DAT и немоноаминергические психостимуляторы, в частности антагонисты глутаматных рецепторов NMDA подтипа, которые в ряде работ показали способность усиливать целенаправленную активность.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы Савченко А.А. не вызывает сомнений.

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

Научные положения, выносимые автором на защиту, убедительно доказаны в проведенной научной работе, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования – экспериментально изучить влияние веществ с установленной фармакологической активностью (ингибиторов транспортеров моноаминов и немоноаминергических психостимуляторов) на целенаправленное поведение крыс в норме и в условиях экспериментальной гиподофаминергии для выявления соединений с «антиапатическим» действием.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием: 8м Международном молодежном медицинском Конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.), 26-й и 27-й Междисциплинарной международной конференции по нейробиологии и биологической психиатрии «Стресс и поведение» (Санкт-Петербург, 2019 г.), конгрессе Европейской Коллегии Нейропсихофармакологии (Лиссабон, 2021 г.), LXXIX, LXXX и LXXXIII Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2022 г.).

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

Необходимая степень достоверности полученных автором результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством лабораторных животных, включенных в исследование (437), использованием современных и обоснованных методов исследования, а также применением современных и корректных статистических методов.

Научная новизна положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций исследования представляет безусловный научный интерес и не вызывает сомнений. Так автором разработана новая тест-система для поиска соединений с «антиапатическим» действием. Кроме того, автор смог расширить научные представления о роли нарушений моноаминергической нейропередачи в патогенезе апатоподобных состояний. Впервые была показана эффективность ингибитора дофаминового транспортера CE-123 и антагониста глутаматных рецепторов NMDA-подтипа MK-801 в разработанной модели апатоподобного состояния.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Практическая значимость работы Савченко А.А. заключается в получении оригинальных экспериментальных данных о потенциально терапевтически значимом действии атипичных ингибиторов DAT и антагонистов глутаматных рецепторов NMDA подтипа при наличии апатоподобных нарушений целенаправленной активности, вызванных снижением моноаминергической нейропередачи. Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых лекарственных препаратов для лечения апатии, возникшей на фоне таких патологий как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Предложенная тест- система может стать стандартным инструментом для доклинического скрининга кандидатов в «антиапатические» препараты.

Теоретическая значимость работы Савченко А.А. заключается в получении новых обширных знаний о влиянии различных моноаминергических нарушений на целенаправленное поведение. Установленная роль DAT и NMDA- рецепторов

в регуляции мотивации открывает новые мишени для разработки средств коррекции апатии.

Таким образом, можно сделать вывод, что диссертационная работа Савченко А.А. имеет высокую теоретическую и практическую значимость, а также перспективы практической реализации.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует п.5 Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток, п. 6 Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека., п. 9 Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии паспорта научной специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликованы 22 печатные работы, отражающие основные результаты, в том числе 10 публикаций в изданиях из перечня ВАК при Минобрнауки России и включенных в международные базы данных Web of Science Core Collection и Scopus.

Оценка содержания диссертации

Работа Савченко А.А. написана в классическом стиле, изложена на 158 страницах, иллюстрирована 60 рисунками и 6 таблицами. Состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования и собственных результатов), обсуждения полученных результатов, заключения,

выводов, практических рекомендаций, библиографического списка использованной литературы, состоящего из 229 источников. В общем заключении отражены наиболее важные теоретические и практические результаты диссертации. Материал в работе изложен лаконично, логично и последовательно.

Во введении диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформированы цель и пять задач. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

Обзор литературы представляет собой анализ проведённых исследований по теме диссертации. Автор осветил действующее современное состояние проблемы изучения нейромедиаторных механизмов апатии. В полной мере автор раскрывает состояние вопросов, касающихся особенностей моделирования апатоподобного состояния на животных, а также имеющихся подходов к фармакотерапии апатии.

Вторая глава подробно и четко описывает материалы и методы научной работы, понятно проиллюстрирован дизайн исследования. Все методы и дизайн исследования являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования. Количество лабораторных животных достаточно для статистической обработки материала.

В главе, посвященной собственным результатам исследования, подробно описаны результаты изучения роли моноаминов в регуляции целенаправленного поведения. Установлено, что повышение дофаминергической нейропередачи связано с инверсией зависимости между количеством требуемых затрат усилий и уровнем целенаправленной активности. В свою очередь увеличение синаптической концентрации серотонина приводит к снижению активности вследствие уменьшения ценности подкрепления, а влияние усиления норадренергической нейропередачи не сопровождается специфическими изменениями целенаправленного поведения. Таким образом, автором показано, что среди основных моноаминов дофаминергические мишени могут быть

перспективными для фармакотерапии апатии, в то время как серотонинергические соединения могут сами обладать апатогенным действием.

В отдельном подразделе приведены данные, полученные при изучении эффектов ингибитора везикулярного транспортера моноаминов 2 типа тетрабеназина. Установлено, что действие данного вещества сопровождается снижением целенаправленной активности исключительно при повышении требований к затратам усилий. Специфичность полученных находок подтверждают эксперименты по оценке эффектов тетрабеназина на двигательную активность и оперантное поведение в контрольном режиме подкрепления, в котором количество требуемых усилий не изменяется. Полученные данные позволили автору обосновать возможность использования поведения животных под действием тетрабеназина в режиме подкрепления «Возрастающее соотношение 3» в качестве новой тест-системы для поиска веществ с «антиапатическим» действием.

В заключительной части главы, описывающей результаты исследования, автор приводит данные по оценке эффектов атипичного ингибитора дофаминового транспортера, а также антагониста глутаматных рецепторов NMDA подтипа в предложенной ранее модели апатоподобного состояния. Полученные результаты демонстрируют, что вещества данных фармакологических классов могут быть эффективными средствами фармакотерапии апатии при нейродегенеративных заболеваниях.

Следующий раздел посвящен обсуждению полученных результатов, в которой автором приводятся аргументы и сопоставления результатов исследования с работами зарубежных и отечественных авторов. Изложение обладает целостностью и завершенностью.

Заключение логично отражает основные результаты проведенных исследований и соответствует поставленным задачам, а также обозначает перспективные направления дальнейших исследований.

Выводы сформулированы четко, логично, вытекают из основных научных положений, защищаемых авторов, соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертация написана хорошим литературным языком, содержит достаточное количество таблиц и рисунков. Главы хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие информации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по работе нет, следует только отметить небольшое количество опечаток. В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1) Каков трансляционный потенциал тест-системы на основе ТБЗ в контексте разнообразия патофизиологических механизмов апатии у пациентов с различными неврологическими и соматическими заболеваниями?

2) Учитывая сходство фармакологических эффектов атипичного высокоселективного ингибитора дофаминового транспортёра CE-123 с другими соединениями этого класса, каковым представляется профиль его действия на физическую и умственную работоспособность, часто страдающих при апатоподобных состояниях?

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Савченко Артема Алексеевича «Экспериментальная фармакотерапия апатоподобного состояния у крыс» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – поиска новых средств фармакотерапии апатии.

По актуальности темы, новизне, методическому уровню, объему проведенных исследований, их объективности, научной и практической значимости диссертационная работа Савченко Артема Алексеевича полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Савченко Артем Алексеевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

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://spcpu.ru; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com.

Подпись руки Оковитого

удостоверяю 15.05.2025

Начальник отдела документации Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Оковитом Сергее Владимировиче по диссертации соискателя Савченко Артема Алексеевича на тему: «Экспериментальная фармакотерапия апатоподобного состояния у крыс» 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
Оковитый Сергей Владимирович	1968 Гражданство РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий	Доктор медицинских наук (3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор	1. Understanding the complex interplay of persistent and antipersistent regimes in animal movement trajectories as a prominent characteristic of their behavioral pattern profiles: Towards an automated and robust model, based quantification of anxiety test. Bogachev M.I., Lyanova A.I., Sinitsa A.M., Pyko S.A., Pyko N.S., Kuzmenko A.V., Romanov S.A., Brikova O.I., Tsygankova M., Ivkin D.Yu, Okovityi S.V., Prikhodko V.A., Kaplun D.I., Sysoev Yu I., Kayumov A.R. Biomedical Signal Processing and Control. 2023. T. 81. № 104409. 2. Neurocognitive and behavioural effects of sage-leaved rock-rose Cistus salviifolius L. extract in experimental non-alcoholic steatohepatitis. Prikhodko V.A., Orlyakhina D.A., Petrova V.D., Semivelichenko E.D., Plisko G.A., Karev V.E., Ivkin D.Yu, Okovityi S.V. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024. Vol. 4. P. 54-63. 3. Фармакологический скрининг нового производного вальпроевой кислоты с использованием метода фармакоэнцефалографии у крыс. Сысоев Ю.И.,

				Шиц Д.Д., Пучик М.М., Федорова Е.В., Приходько В.А., Титович И.А., Мелехова А.С., Беспалов А.Я., Князева И.С., Шустов Е.Б., Оковитый С.В. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2024. Vol. 13 № 2. P. 190-206. 4. Pharmacoencephalographic Assessment of Antiphyschotic Agents' Effect Dose-Dependency in Rats. Sysoev Y.I., Shits D.D., Puchik M.M., Knyazeva I.S., Korelov M.S., Prikhodko V.A., Titovich I.A., Selizarova N.O., Okovityi S.V. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2023. Vol. 59 № 6. P. 2153-2167. 5. Фармакоэнцефалографическая оценка дозозависимости эффектов антипсихотических средств у крыс. Сысоев Ю.И., Шиц Д.Д., Пучик М.М., Князева И.С., Корелов М.С., Приходько В.А., Титович И.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2005. Vol. 109 № 11. P. 1665-1683

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

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

«16» апреля 2025 года

Оковитый Сергей Владимирович

Адрес: 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://spcpu.ru; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com.

Подпись руки Оковитого С.В.

удостоверяю

Начальник отдела документации Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России