

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 ДОРОТЕНКО АРТЕМА РОМАНОВИЧА

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20.06.2025, протокол №25

О присуждении Доротенко Артему Романовичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «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», по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 18.04.2025, протокол №16 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 Доротенко Артем Романович 1995 года рождения, родился в г. Таганрог Ростовской области. В 2019 году с отличием 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 Доротенко Артем Романович прикреплен для подготовки диссертации на соискание учёной степени кандидата наук без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре к ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России с 01.11.2022 года по 31.10.2024 года: научная специальность 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология; приказ о прикреплении № 619А-ОКО от 01.11.2022 года; приказ о прикреплении для сдачи кандидатских экзаменов № 620А-ОКО от 01.11.2022 года; приказ о продлении прикреплении № 806-ОКО от 31.10.2023 года;

Кандидатские экзамены сданы: история и философия науки - хорошо, иностранный язык (английский) - отлично, 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология – отлично.

С 2019 г. и по настоящее время Доротенко Артем Романович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Диссертационная работа Доротенко Артема Романовича «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» 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:

Семина Ирина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ковалев Георгий Иванович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном д.м.н., профессором, заведующим кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России Оковитым Сергеем Владимировичем, отмечает, что диссертационная работа Доротенко Артема Романовича на тему: «Исследование толерантности к экспериментально-терапевтическим эффектам ингибиторов фосфодиэстеразы 10 А и агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го типа на трансляционных моделях компульсивного поведения и гиподофаминергии» является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной для фармакологии и научной задачи по оценке потенциала развития лекарственной толерантности к эффектам агонистов TAAR1 и ингибиторов PDE10A.

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 Доротенко А.Р. 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 № 7 от 15.05.2025г.).

Отзыв подписан ректором ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, д.фарм.н., профессором Наркевичем И.А. и заверен гербовой печатью учреждения.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ. По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, 5 из которых в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Sukhanov I., Dorotenko A., Dolgorukova A., Hoener M.C., Gainetdinov R.R., Beshpalov A.Yu. Activation of trace amine-associated receptor 1 attenuates schedule-induced polydipsia in rats // *Neuropharmacology*. 2019. (144). P. 184-192.
2. Sukhanov I., Dorotenko A., Fesenko Z., et al. Inhibition of PDE10A in a New Rat Model of Severe Dopamine Depletion Suggests New Approach to Non-Dopamine Parkinson's Disease Therapy // *Biomolecules*. 2022. (13). A. 9.
3. Dorotenko A., Tur M., Dolgorukova A., Bortnikov N., Belozertseva I.V., Zvartau E.E., Gainetdinov R.R., Sukhanov I. The Action of TAAR1 Agonist RO5263397 on Executive Functions in Rats // *Cell Mol Neurobiol*. 2020. (40). P. 215-228.
4. Sukhanov I., Dorofeikova M., Dolgorukova A., Dorotenko A., Gainetdinov R.R. Trace Amine-Associated Receptor 1 Modulates the Locomotor and Sensitization Effects of Nicotine. *Front Pharmacol* // 2018. (6). A. 329.
5. Доротенко А. Р., Суханов И. М., Савченко А. А., Драволина О. А., Белозерцева И. В. Толерантность к парадоксальному увеличению двигательной активности, вызванному ингибированием фосфодиэстеразы 10А, на модели гиподофаминергии. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова* // 2023. 30(4). С. 32-42.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Вахитовой Ю.В. — д.б.н., чл.корр.РАН, директора Комплекса «Центр доклинических и трансляционных исследований» ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова» Минздрава России;
2. Вольновой А.Б. — д.б.н., ведущего научного сотрудника Лаборатории нейробиологии и молекулярной фармакологии Института трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета;
3. Балабьян В.А. — д.фарм.н., доцента, ведущего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)
4. Виноградовой И.А. — д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ);
5. Позднякова Д.И. — к.фарм.н., доцента, заведующего кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

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 и экспериментально апробирована новая фармако-генетическая модель поздних стадий болезни Паркинсона на основе действия ингибитора тирозингидроксилазы альфа-метилпаратирозина на двигательную активность генетически модифицированных крыс без дофаминового транспортера; **доказано**, что ингибиторы фосфодиэстеразы 10А, MP-10 и RO5545965, обладают стимулирующим действием на двигательную активность у животных, находящихся в состоянии гиподофаминергии. Данный эффект продемонстрирован как в опытах на фармакологической модели гиподофаминергии – крысы под действием ингибитора везикулярного моноаминового транспортера 2-го типа тетрабеназина, так и на новой фармакогенетической модели поздних стадий болезни Паркинсона; **показано**, что в условиях обеих моделей к стимулирующему действию исследуемых ингибиторов PDE10 при повторном введении развивается фармакодинамическая толерантность; **найден** и предложено возможное объяснение неэффективности ингибиторов PDE10A в условиях проведенных ранее клинических исследований, заключающаяся в развитии лекарственной толерантности к терапевтическим эффектам данных соединений при длительном их использовании у пациентов; **выявлено**, что агонисты рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го типа (TAAR1) обладают специфическим противокompulsивным действием, которое характеризуется снижением компульсивного питья в условиях полидипсии, обусловленной режимом пищевого подкрепления; **установлено**, что к противокompulsивному действию RO5233397 (используемый в исследовании агонист TAAR1) при его многократном применении не развивается толерантность.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: создана оригинальная методология для комплексного изучения новых соединений с противопаркинсонической активностью, включающая протоколы исследований, позволяющих проводить оценку лекарственной толерантности к данным эффектам; **показана** возможность агонистов TAAR1 снижать компульсивное поведение в условиях соответствующей модели *in vivo*, характеризующейся высоким уровнем предиктивной и внутренней валидности; **доказано**, что ингибиторы PDE10A обладают противопаркинсонической активностью и могут быть использованы в качестве фармакологической коррекции двигательных проявлений гиподофаминергии, не связанной с воздействием на дофаминергическую нейротрансмиссию; **определены** ограничения дальнейшего клинического изучения ингибиторов PDE10A для показаний, предполагающих многократное и длительное их использование; **заложены** теоретические основы для последующего изучения молекулярных механизмов, отвечающих за формирование лекарственной толерантности к эффектам ингибиторов PDE10A.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: разработанная методология (фармакогенетическая модель гиподофаминергических состояний у крыс) **внедрена** в научно-исследовательскую работу Института фармакологии им. А.В. Валдьмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России с целью поиска потенциальных средств фармакокоррекции гиподофаминергических состояний, в первую очередь болезни Паркинсона; **полученные в рамках диссертационного исследования материалы могут быть использованы** в научно-педагогической практике медицинских вузов; **показана** важность изучения лекарственной толерантности к действию экспериментальных

нейропсихотропных соединений в условиях доклинических исследований для оценки целесообразности их дальнейшей клинической разработки и использования в рутинной медицинской практике; **найденны** новые подходы к моделированию гиподофаминергических состояний *in vivo*. Предложенная фармакогенетическая модель является информативным методом изучения гиподофаминергических состояний и может представлять ценность для моделирования данных состояний *in vivo*. Предлагаемая модель основана на введении генетически модифицированным крысам без дофаминового транспортера ингибитора тирозингидроксилазы, что приводит к развитию гипоактивности и каталепсии, характерным проявлениям гиподофаминергических состояний; **выявлены** закономерности между полученными доклиническими данными относительно активности ингибиторов PDE10A и описанными в литературе результатами клинического изучения соединений данного класса. Результаты, полученные соискателем, свидетельствуют о том, что толерантность к эффектам ингибиторов PDE10A может ограничивать клиническую разработку препаратов данного класса и быть причиной их неэффективности в проведенных ранее исследованиях; **обоснована** целесообразность расширенного клинического изучения агонистов TAAR1 в качестве средств для лечения обсессивно-компульсивного расстройства.

Оценка достоверности результатов исследования выявила высокую степень достоверности полученных результатов

Исследование выполнено с использованием мер по снижению субъективности получаемых результатов (например, использование рандомизации и заслепления экспериментатора). Для доказательства воспроизводимости полученных результатов было использовано несколько экспериментальных моделей, подразумевающих принципиально разный подход к моделированию состояния (фармакологический и фармакогенетический). Для новых методик *in vivo*, разработанных соискателем, проведены дополнительные валидационные эксперименты с использованием соединений позитивного контроля. Используемые методы исследования информативны, современны и адекватны цели и задачам исследования. Результаты исследований обработаны с использованием современных методов статистического анализа и соответствующих программ (SigmaPlot 12.5 (Systat Software Inc., США), IBM SPSS Statistics 21 (IBM, США) и R software (пакеты “emmeans” (v 1.7.4.1) и “lmerTest” (v 3.1.3)). 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 имеющихся клинических и доклинических данных литературы касательно эффективности ингибиторов PDE10A и агонистов TAAR1; **использованы** информативные и современные методики сбора и обработки данных, а также представительные выборочные совокупности с соответствующим обоснованием подбора объектов наблюдения и измерения.

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 изучения новых соединений с противопаркинсонической активностью и предложил протоколы экспериментов, позволяющих проводить оценку лекарственной толерантности к их эффектам. Принимал участие в планировании экспериментальной работы и лично участвовал в ней, анализировал и интерпретировал данные, подготовил и опубликовал статьи, основанные на результатах исследования.

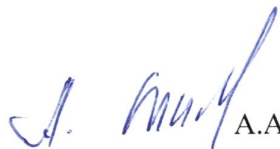
Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

Диссертация Доротенко Артема Романовича 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. диссертационный совет принял решение присудить Доротенко Артему Романовичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для фармакологии, состоящей в оценке потенциала развития лекарственной толерантности к эффектам агонистов TAAR1 и ингибиторов PDE10A.

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