

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук Хлебниковой Надежды Николаевны на диссертационную работу Волковой Анны Валерьевны «Изучение эффектов психотропных веществ с различным механизмом действия на экспериментальных моделях обсессивно-компульсивного расстройства», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – распространенное психическое расстройство, которое, по оценкам эпидемиологов, затрагивает от 1% до 3% людей на протяжении всей жизни и характеризуется высокой коморбидностью с другими психическими заболеваниями. ОКР чаще манифестирует в молодом возрасте, и, как правило, имеет хроническую природу, нарушая социальную адаптацию, трудоспособность, повышая риск развития дистресса и преждевременной смерти. ВОЗ включает ОКР в список 10 наиболее инвалидизирующих состояний, вызванных финансовыми потерями и снижением качества жизни.

К основным средствам лекарственной терапии ОКР относятся антидепрессанты, ингибирующие обратный захват серотонина/норадреналина (ИОЗСН), а в случае их недостаточной эффективности применяют вспомогательные средства – антипсихотические, противосудорожные и некоторые другие. Однако, примерно у 40% пациентов с ОКР отмечается устойчивость к терапии ИОЗСН, а применение вспомогательных средств не всегда позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания. Кроме того, к недостаткам фармакотерапии ОКР можно также отнести длительный латентный период до терапевтического ответа на ИОЗСН и выраженные побочные эффекты этих препаратов. Таким образом,

поиск новых средств лекарственной терапии ОКР является важной задачей для современной психофармакологии. В то же время поиск новых средств фармакологической коррекции ОКР осложнен гетерогенностью его патогенеза и клинических проявлений, что затрудняет определение какой-либо одной приоритетной мишени для разработки новых лекарственных средств.

Изложенное выше свидетельствует о несомненной актуальности диссертационной работы Волковой А.В., посвященной изучению эффектов фармакологических веществ с различным механизмом действия на экспериментальных моделях ОКР.

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

Результаты получены в четко спланированном исследовании на репрезентативных выборках животных с соответствующими контролями. Автором были выбраны валидированные экспериментальные модели ОКР, а также фармакологические вещества с потенциальной антиобсессивно-компульсивной активностью; Использованы адекватные тесты для оценки выбранных аспектов поведения, позволяющие судить о нарушениях локомоторной и исследовательской активности, уровня тревожности и когнитивных функций у животных. Статистическая обработка данных выполнена с применением современных методов биомедицинской статистики, что, наряду с использованием достаточного количества литературных источников, позволяет корректно интерпретировать полученные результаты. В итоге было выявлено несколько веществ, обладающих искомой активностью, которые можно рекомендовать для дальнейшего изучения с целью разработки новых лекарственных средств для фармакотерапии ОКР. Итоги работы не вызывают сомнений, научные положения и выводы обоснованы и объективно отражают результаты исследования.

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

В представленном исследовании предложен оригинальный алгоритм выявления антиобсессивно-компульсивной активности новых соединений, который заключается в использовании нескольких моделей ОКР и режимов введения изучаемых веществ.

В результате сравнительного анализа двух модификаций модели нарушения спонтанного чередования у мышей, вызванного введением агониста 5-HT_{1A}-рецепторов 8-OH-DPAT, получены приоритетные данные о значимости предварительного ознакомления с лабиринтом и пищевого подкрепления животных для эффективного моделирования симптомов ОКР, что позволило выбрать оптимальную модификацию модели для проведения поисковых исследований.

Впервые выявлена антиобсессивно-компульсивная активность миметика мозгового нейротрофического фактора (BDNF) ГСБ-106 и соединения с противосудорожной активностью ГИЖ-290 после однократного и хронического введения.

В диссертационном исследовании получены новые интересные данные об эффектах агониста ГАМК_B-рецепторов баклофена на модели вызванного 8-OH-DPAT нарушения спонтанного чередования у мышей: впервые выявлена антиобсессивно-компульсивная активность, а также определена доза, в которой баклофен ослабляет компульсивноподобное поведение мышей без сопутствующего миорелаксирующего эффекта.

Научно-практическая значимость полученных автором результатов

Разработанная автором модификация модели ОКР – 8-OH-DPAT-зависимого нарушения спонтанного чередования у мышей, основанная на предварительном знакомстве с лабиринтом в условиях пищевого

подкрепления в дальнейшем может быть использована для изучения спектра психотропной активности новых соединений.

Примененный автором подход к изучению эффектов фармакологических веществ на нескольких экспериментальных моделях ОКР с использованием разных режимов введения препаратов можно предложить в качестве алгоритма скрининга антиобсессивно-компульсивной активности новых соединений.

Выявленная антиобсессивно-компульсивная активность ГСБ-106 и ГИЖ-290 обуславливает актуальность дальнейшего доклинического изучения этих соединений с целью разработки новых средств для лекарственной терапии ОКР.

Наблюдаемые автором эффекты баклофена на экспериментальных моделях ОКР обуславливают актуальность разработки новых лигандов ГАМК_B-рецепторов в качестве потенциальных средств фармакотерапии ОКР и родственных расстройств.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертации Волковой А.В. построена по традиционному плану и содержит следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты», «Обсуждение результатов», «Выводы» и «Научно-практические рекомендации». Текст диссертации изложен на 112 страницах машинописного текста, проиллюстрирован 26 рисунками и содержит 3 таблицы. Список литературы включает 173 источника, из них 17 отечественных (возможно, такое преобладание зарубежных статей связано с некоторыми сложностями поиска русскоязычной литературы в доступных базах данных).

Во Введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, определена цель и сформулированы задачи исследования, раскрыта научная новизна и практическая значимость полученных результатов, отражены основные положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» посвящена основным вопросам эпидемиологии, патогенеза и лекарственной терапии ОКР. Особое внимание автор уделяет различным аспектам патофизиологических механизмов ОКР, что позволяет обосновать выбор соединений – кандидатов для патогенетической терапии ОКР

В главе «Материалы и методы» автор приводит подробное описание методик, использованных при выполнении диссертационного исследования, изучаемых молекул с потенциальной антиобсессивно-компульсивной активностью, животных и условий их содержания, методов статистического анализа полученных данных, а также общего дизайна исследования.

Третья, четвертая и пятая главы содержат результаты собственных исследований. Автор подробно описывает результаты валидации экспериментальных моделей ОКР – теста «Закапывание шариков» и нарушения спонтанного чередования у мышей, вызванного введением 8-ОН-DPAT, и обосновывает выбранные для проведения дальнейших исследований модификации указанных моделей. Далее приведены результаты изучения эффектов фармакологических веществ с различным механизмом действия на экспериментальных моделях ОКР после однократного введения. На основе этих данных делается выбор соединений для дальнейших исследований антиобсессивно-компульсивной активности этих веществ в условиях хронического введения в тесте «Закапывания шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования у мышей, вызванного введением 8-ОН-DPAT.

В разделе «Обсуждение результатов» проведен детальный анализ полученных результатов и критическое сопоставление их с данными мировой литературы.

Выводы логично вытекают из результатов исследования и полностью им соответствуют.

Аннотация диссертации отражает её содержание и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Работа в целом производит хорошее впечатление, написана правильным, понятным научным языком, читается с интересом.

Полнота публикаций по теме диссертационной работы

Основные результаты диссертационного исследования Волковой А.В. отражены в 4 научных статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования, а также 3 тезисах материалов научных съездов и конференций.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Волковой А.В. нет. При ознакомлении с работой возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Представленные исследования выполнены на самцах мышей. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что ряд заболеваний / симптомов обладает зависимой от пола спецификой в феноменологии и / или механизмах. Есть ли какие-то сведения (собственные наработки или данные литературы) о половых различиях в симптоматике, патогенезе и фармакотерапии ОКР? И, в связи с этим, что известно о моделировании этой патологии у самок?

2. Очевидно, что ни одна модель на животных не может полностью воспроизводить заболевания человека. С учетом гетерогенности ОКР трансляционное моделирование этого расстройства представляется достаточно сложным. Какие модели этого расстройства известны? В чем особенности / преимущества выбранных Вами моделей?

Заключение

Диссертационная работа Волковой Анны Валерьевны на тему: «Изучение эффектов психотропных веществ с различным механизмом действия на экспериментальных моделях обсессивно-компульсивного

расстройства», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи – поиску новых средств лекарственной терапии обсессивно-компульсивного расстройства, и соответствует паспорту заявленной специальности

По актуальности темы, научной новизне, методическому уровню, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2025), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Волкова Анна Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник

«26» ноября 2025 г.

Хлебникова Надежда Николаевна

ФГБНУ «НИИОПП», 125315, г. Москва,
ул. Балтийская, д. 8, тел. +7 (499) 151-17-56, e-mail: nanikh@yandex.ru

Подпись д.б.н. Хлебниковой Н.Н. заверяю

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИОПП»
Кандидат медицинских наук



Кожевникова Елена Николаевна