

В диссертационный совет 24.1.183.02,
созданный на базе ФГБНУ
«ФИЦ оригинальных и
перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий»

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук
Яснецова Виктора Владимировича 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 работы

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – тяжелое психическое заболевание с глобальной распространенностью 1–3% среди общей популяции. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что заболевание чаще манифестирует в молодом возрасте, оказывая существенное влияние на наиболее продуктивный период жизни пациентов, нарушает трудоспособность и социальную адаптацию, а также повышает риск преждевременной смерти.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются средствами первой линии фармакотерапии ОКР, однако их эффективность остается ограниченной. В то же время аугментирующая терапия с применением антипсихотических средств эффективна примерно у трети пациентов с устойчивой к монотерапии СИОЗС формой указанной патологии. Кроме того, к существенным недостаткам современной фармакотерапии ОКР также относят длительный латентный период терапевтического эффекта антидепрессантов, необходимость их применения в достаточно высоких дозах и выраженные побочные эффекты.

Таким образом, высокая распространенность данного заболевания, значительное экономическое бремя, повышенный риск преждевременной

смерти и суицида, серьезные нарушения качества жизни и недостаточная эффективность существующих методов лечения обуславливают необходимость поиска новых фармакотерапевтических подходов к коррекции ОКР.

В связи с этим диссертационная работа Волковой Анны Валерьевны, посвященная изучению эффектов фармакологических веществ с различными механизмами действия на экспериментальных моделях ОКР, является актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования

В работе впервые предложен системный подход к оценке антиобсессивно-компульсивных свойств оригинальных соединений и лекарственных средств с известным механизмом действия, который основан на двухэтапном изучении этих веществ на экспериментальных моделях ОКР – как после однократного, так и хронического введения для выявления искомой активности с учетом возможной различной скорости наступления основного эффекта.

Проведено прямое сравнение двух модификаций экспериментальной модели ОКР, основанной на вызванном 8-ОН-DPAT нарушении спонтанного чередования у мышей – без предварительного обучения и пищевого подкрепления и с предварительным обучением и пищевым подкреплением.

Также изучена антиобсессивно-компульсивная активность дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора (BDNF) ГСБ-106, обладающего антидепрессивным и прокогнитивным действием, и оригинального производного 4-фенилпирролидона с противосудорожными свойствами ГИЖ-290.

Кроме того, впервые выявлен антиобсессивно-компульсивный эффект агониста ГАМК_B-рецепторов баклофена и установлена его зависимость от дозы и кратности применения препарата.

Научно-практическая значимость работы

Определена и валидирована оптимальная модификация модели ОКР, основанной на вызванном 8-ОН-DPAT нарушении спонтанного чередования у мышей, которая в дальнейшем может быть использована для скрининга антиобсессивно-компульсивной активности.

Выявленное антиобсессивно-компульсивное действие дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 и производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 обуславливает перспективность дальнейшего доклинического изучения фармакологических свойств этих соединений на экспериментальных моделях ОКР с целью разработки новых средств для лекарственной терапии данного заболевания.

Ослабление компульсивноподобного поведения мышей после применения баклофена в малых дозах позволило впервые разделить поведенческие эффекты и миорелаксирующее действие препарата, а также обосновывает целесообразность рассмотрения ГАМК_B-рецепторов в качестве возможной молекулярной мишени для разработки новых средств фармакологической коррекции ОКР.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Достаточный объем исследований, грамотно построенный дизайн экспериментов, использование валидированных моделей и общепризнанных тестов, а также всесторонний анализ полученных результатов позволяют утверждать, что выводы, положения и рекомендации диссертации экспериментально обоснованы.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью адекватных методов математической статистики, общепринятых в медико-биологических исследованиях, в связи с чем достоверность полученных результатов и сделанных на их основании выводов не вызывает сомнений.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, главы с их обсуждением, выводов и списка сокращений и условных обозначений. Список литературы включает 173 источника.

Во введении автором четко сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы на основе анализа большого количества источников представлены данные об эпидемиологии, основных аспектах патогенеза и современных подходах к фармакотерапии ОКР.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны используемые в ходе диссертационного исследования методы, представлен дизайн эксперимента, дана характеристика изучаемым веществам и лекарственным препаратам.

В 3 главах раздела «Результаты» приведены данные о валидации моделей ОКР – теста «Закапывание шариков» и вызванного 8-ОН-DPAT нарушения спонтанного чередования у мышей в Y-лабиринте, эффектах изучаемых веществ на этих экспериментальных моделях после однократного и хронического введения. Вещества, у которых была обнаружена антиобсессивно-компульсивная активность после однократного введения хотя бы на одной из моделей, были отобраны для изучения при хроническом введении.

В разделе «Обсуждение результатов» представлены подробный и последовательный анализ полученных результатов, сопоставление их с данными литературы, а также описаны возможные механизмы действия изученных веществ.

Выводы непосредственно следуют из полученных данных, экспериментально обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Однако в ней, как и в любой большой работе, встречаются опечатки и неточности.

Также при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Почему для оценки антиобсессивно-компульсивного эффекта изучаемых веществ были выбраны именно эти модели обсессивно-компульсивного расстройства?
2. Чем обусловлен выбор мышей ICR для моделирования компульсивноподобного поведения?
3. Какое из изученных соединений, обладающих антикомпульсивной активностью, Вы бы выбрали для дальнейшего доклинического и клинического исследования как наиболее перспективное и почему?

Приведенные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Волковой Анны Валерьевны «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 фармакотерапии обсессивно-компульсивного расстройства.

Диссертация Волковой А.В. по совокупности методов исследования и полученным результатам соответствует паспорту заявленной специальности 3.3.6 «Фармакология, клиническая фармакология», по актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов полностью отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 «Фармакология, клиническая фармакология».

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, заместитель заведующего отделом космической радиобиологии и фармакологии федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН)

«26» ноября 2025 г.



Яснецов Виктор Владимирович

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, 76А,
тел. 8(499) 195-23-63, e-mail: vicyas@yandex.ru

Подпись д.м.н. В.В. Яснецова заверяю

Ученый секретарь
ГНЦ РФ – ИМБП РАН,
доктор биологических наук



Левинских Маргарита Александровна