

ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию

Апрятинина Сергея Алексеевича на тему «Поведенческие и метаболические нарушения, опосредованные дофаминовыми системами, следовыми аминами и их рецепторами», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по научной специальности 1.5.5. Физиология человека и животных

Диссертация Апрятинина Сергея Алексеевича посвящена актуальной проблеме физиологии - изучению механизмов функционирования дофаминовой нейромедиаторной системы и следовых аминов. Особенное значение приобретает это научное направление в связи с большой ролью, которую играют нарушения этих систем при развитии различных патологических состояний, включая когнитивные, метаболические и поведенческие расстройства. В настоящее время показана роль следовых аминов в регуляции работы дофаминовых систем, и их связь с функциональными нарушениями и патологическими состояниями, такими как синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), большое депрессивное расстройство (БДР), болезнь Паркинсона, шизофрения, нарушение функции памяти и пространственной ориентации, ожирение, метаболический синдром.

Особый акцент сделан в работе на изучение метаболических дисфункций, что весьма актуально в связи с высоким уровнем распространенности метаболических нарушений в мире. Целью работы было выявление новых постгеномных маркеров поведенческих и метаболических нарушений, опосредованных дофаминовыми системами, следовыми аминами и их рецепторами, с использованием диет-индуцированных и нокаутных моделей функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических дисфункций. Работа отличается комплексным подходом, автор использовал широкий спектр современных методов, применялись поведенческие, биохимические, молекулярно-генетические (полнотранскриптомное профилирование на ДНК-микрочипах, количественная ПЦР в реальном времени) и другие высокотехнологичные методы анализа. Использовались нокаутные линии и межлинейные гибриды мышей и крыс.

В ходе лонгитюдных экспериментов выявлены и охарактеризованы новые постгеномные маркеры функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических дисфункций (гиперактивность, нарушения пространственной ориентации, поисковой активности, краткосрочной и долгосрочной памяти, тревожные состояния,

гиперлипидемия, метаболический синдром, ожирение, цинковый гипозлементоз и гиповитаминоз витаминов группы В), связанные с дофаминовыми системами, рецепторами следовых аминов и показана их роль в развитии вышеуказанных форм патологии.

Автором впервые проведены поведенческие и метаболомные исследования на нокаутных линиях крыс и мышей (мыши TAAR1-KO, TAAR5-KO и крысы TAAR9-KO и DAT-KO) с генетическими дефектами рецепторов семейства TAARs и транспортера дофамина DAT. Обнаружено, что соотношение в рационе жиров и углеводов по-разному влияет на уровни тревожности мышей и крыс. Впервые, путём скрещивания 4-х различных инбредных линий мышей (DBA/2J, BALB/c, CBA/lac и C57Black/6J), был получен «сложный» гибрид второго поколения (F2) мышей (тетрагибрид DBCB), который может быть перспективной моделью для воспроизведения не только ожирения и других метаболических дисфункций, но и поведенческих нарушений.

Создан алгоритм обработки данных полнотранскриптомного профилирования ткани печени крыс и мышей различных линий, с помощью которого для рациона с избыточным количеством жиров и фруктозы, выявлена дифференциальная экспрессия 5 общих для них генов ткани печени: Tat (трансаминирование тирозина), Plekhf1 (апоптоз), Atp1b1 (ионный гомеостаз), Chka (липидный обмен) и Vnn1 (клеточная адаптация к стрессу), а для рациона с избытком фруктозы – 2 общих для обоих видов грызунов гена ткани печени: Irf1 (процессы регуляции клеточного цикла) и Timp2 (ингибирование коллагенолитической активности) вне зависимости от вида, линии и пола грызунов.

Обнаружено, что увеличение уровня дофамина в стриатуме мозга крыс нокаутной линии DAT-KO положительно влияет на функцию краткосрочной памяти. Для выявления депрессивно-подобных состояний у грызунов предложен и охарактеризован коэффициент депрессии (КД), определяемый как отношение общего затраченного на груминг времени (ОВГ) к латентности начала груминга (ЛГ). Средние значения КД у мышей нокаутной линии TAAR1-KO снижались в сравнении с контрольной группой, а для мышей TAAR5-KO, наоборот, повышались. Впервые было показано, что нокаут гена, кодирующего рецептор TAAR9, увеличивает поисковую активность (повышенный норковый рефлекс) и влияет на процессы терморегуляции крыс нокаутной линии TAAR9-KO.

Показано, что показатель коэффициента де Ритиса (соотношение активности АСТ/АЛТ) может являться диагностическим маркером катаболических и анаболических процессов, влияющих на развитие функциональных нарушений моноаминовых систем: при увеличении значения коэффициента – скорость катаболизма повышается, и наоборот.

Обнаружена связь аминотрансфераз АСТ, АЛТ и ТАТ с дофаминовыми системами посредством их важной регуляторной роли в обменных процессах, связанных с потреблением высококалорийных рационов. Выявлено, что тирозинаминотрансфераза (ТАТ) играет важную роль в метаболизме тирозина по недофаминовому пути, что связано с дофамин-опосредованной регуляцией потребления высококалорийных рационов с избытком жиров и углеводов, приводящих к запасанию излишних калорий посредством увеличения активности фермента ТАТ в печени.

Составлен аннотированный перечень выявленных постгеномных маркеров функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических дисфункций для использования в дифференциальной диагностике вышеуказанных форм патологии в доклинических исследованиях.

В целом диссертационная работа Апрятина Сергея Алексеевича представляет собой законченное научное исследование, выполненное на актуальную тему физиологии, с применением современных методов исследования, полученные результаты имеют большое теоретическое и практическое значение.

Вопросы и замечания.

По литобзору.

«У людей проекции дофаминергических нейронов, отходящие от компактной части черной субстанции к стриатуму, известному как нигростриатный путь, контроль движения и обучение моторным навыкам» (нет сказуемого) стр. 16

Просьба пояснить смысл высказывания - «Тем не менее, скорость наблюдаемых фазовых изменений дофамина варьирует до нескольких тысяч раз, что дает возможность дифференцировать изменения в поведении.» стр. 18

«Импульсивность, азартные игры, дефицит внимания с гиперактивностью (СДВГ) и «синдром беспокойных ног» основан на изменениях в уровне дофамина..." – азартные игры вряд ли основаны ...стр 19

Смысл ? «Формирование настроения и эмоционального фона является одной из ключевых функций β-фенилэтиламина (ФЭА) в организме является, что связано с повышением концентрации его дофамина и норадреналина», стр 24.

«Авторам другой работы [364], удалось показать, что экспрессия переносчика 1 аминокислоты в лобной коре и среднем мозге были уменьшены у мышей SERT-KO» стр 41. Наверное, все-таки гамма-аминокислоты?

По методике.

В разделе «3.3.1 Эксперименты, связанные с *in vivo* воспроизведением функциональных нарушений моноаминовых систем» не приводятся данные по количеству животных в конкретных группах (только общее число), а также отсутствует информация по полу животных.

По результатам.

Почему для оценки поведения в приподнятом крестообразном лабиринте использовали показатель отношения времени нахождения в открытых и закрытых рукавах лабиринта? В методике указано соотношение - ЗР/ОР, в результатах по-разному: то ЗР/ОР (табл. 16), то ОР/ЗР (табл.19, табл.34,46,47,59,60). Почему не использованы общепринятые индексы, или индекс Коэна, позволяющий хоть как-то отделить тревожность от изменений в исследовательской активности и от поведения избегания?

В ряде таблиц и рисунков не указано количество животных в группах, например, табл.34 (стр.157) , рис 41-51., зачастую отсутствует указание на пол животных.

На стр.259 читаем «Результаты действия тирамина на поведение крыс Wistar при интраназальном введении и с рационом в тесте ПКЛ представлены на рис. 74.». На самом деле на рисунке указано, что представлены данные о влиянии октопамина.

Обсуждение.

Стр.278 «Важно отметить, что рацион с избытком глюкозы снижал уровень тревожности в тесте ПКЛ введение в самок мышей на 48 сутки.» . Смысл?

Замечания по стилю и орфографии.

К сожалению, в представленной работе попадаются недостаточно тщательно выверенные страницы с досадными опечатками («интеерсным» стр 20, «дофаминзависисимая» стр 20, «связанная с моделированию» стр 47, «микроструктуры груминга» стр 83, и т.п.)

В списке используемых сокращений отсутствует ряд аббревиатур, например, ВЭЖХ , Ож, ВУВЖР, СРК.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов

Полученные автором результаты достоверны, статистическая обработка и анализ данных проведены корректно, выводы и заключения обоснованы.

По материалам диссертации опубликована 1 монография, 33 статьи в реферируемых журналах, из них 31 в журналах, индексируемых в WoS и Scopus, а также 19 публикаций в материалах российских и международных конференций. Диссертационная работа была доложена и апробирована на 19-ти международных и российских научных конференциях.

Заключение

Диссертация Апрятина Сергея Алексеевича на тему «Поведенческие и метаболические нарушения, опосредованные дофаминовыми системами, следовыми аминами и их рецепторами» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Апрятин Сергей Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по научной специальности 1.5.5. Физиология человека и животных. Пункты 9 и 11 указанного Порядка диссертантом не нарушены.

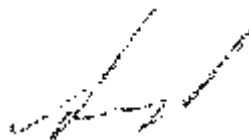
Председатель диссертационного совета

д. биол. наук, профессор,

заведующий кафедрой высшей нервной деятельности

и психофизиологии СПбГУ

подпись



Александров А.А.

Дата 17.10.2022