

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Канунниковой Нины Павловны
на диссертацию **Сергея Алексеевича Апрятин**
**«Поведенческие и метаболические нарушения, опосредованные
дофаминовыми системами, следовыми аминами и их рецепторами»**,
представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных

Диссертационная работа С.А.Апрятин «Поведенческие и метаболические нарушения, опосредованные дофаминовыми системами, следовыми аминами и их рецепторами» посвящена изучению дисфункций моноаминовых нейромедиаторных систем, включая поиск постгеномных маркеров поведенческих и метаболических нарушений, опосредованных дофаминовыми системами, следовыми аминами и их рецепторами, с использованием диет-индуцированных и нокаутных моделей *in vivo* функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических нарушений.

В работе Апрятин С.А. использован широкий круг современных поведенческих, биохимических, молекулярно-генетических и других высокотехнологичных методов, используемых для определения физиологических, биохимических, транскриптомных, гистологических и иммунологических маркеров функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических сдвигов. Обширный перечень изученных показателей и использованных экспериментальных моделей свидетельствует о глубоком понимании диссертантом исследуемых проблем и позволяет получить объективные доказательства выдвигаемых положений и сформулировать обоснованные заключения.

Большой личный вклад соискателя диссертационной работы включает формулировку целей и задач исследования, моделирование различных функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических сдвигов *in vivo*, разработка дизайна экспериментов, использование комплекса поведенческих и молекулярно-генетических тестов, разработка экспериментальных рационов, селекционная работа с лабораторными животными по созданию простых (F1) и сложных (тетрагибридов F2) гибридов мышей и крыс.

Дофамин и следовые амины являются одними из ключевых регуляторов поведенческих изменений. Данные нейромедиаторные системы принимают важное участие в пищевом поведении, системе вознаграждения, а также участвуют в регуляции различных метаболических реакций и повышенном риске развития ожирения. Показана важная роль следовых

аминов в регуляции работы дофаминергических систем, связи с функциональными нарушениями моноаминовых систем и метаболическими сдвигами, включая такие патологические состояния как синдром дефицита внимания с гиперактивностью, большое депрессивное расстройство, болезнь Паркинсона, шизофрения, нарушения памяти и пространственной ориентации, ожирение, метаболический синдром и др.

Научная новизна диссертационной работы Апрятина С.А. заключается в нескольких ключевых положениях. В первую очередь хотелось бы отметить изучение важной регуляторной функции АСТ, АЛТ и тирозинаминотрансферазы (ТАТ) в развитии метаболических и поведенческих нарушений. Можно отметить недавно выявленную диагностическую значимость коэффициента де Ритиса (соотношение активности АСТ/АЛТ). Изменения этого коэффициента могут быть маркерами сдвигов метаболических процессов, определяющих не только метаболические нарушения, но и изменения функционирования моноаминовых систем. Соискателем обнаружена связь АСТ, АЛТ и ТАТ с дофаминовыми системами посредством их важной регуляторной роли в обменных процессах, связанных с потреблением высококалорийных рационов. Выявлено, что ТАТ играет важную роль в метаболизме тирозина, что может быть связано с дофамин-опосредованной регуляцией потребления высококалорийных рационов с избытком жиров и углеводов.

Другим важным результатом стало использование в исследованиях *in vivo* нескольких нокаутных линий крыс и мышей (мышь TAAR1-KO, TAAR5-KO и крысы TAAR9-KO и DAT-KO). Апрятин С.А. провел большую селекционную работу, включая получение «сложного» гибрида второго поколения (F2) мышей (тетрагибрид DVCB), который показал себя как перспективная модель *in vivo* для воспроизведения не только ожирения и других метаболических дисфункций, но и поведенческих нарушений. У животных вышеуказанных линий имелись врожденные генетические дефекты транспортера дофамина DAT и рецепторов семейства TAARs.

Соискателем впервые предложен и охарактеризован новый поведенческий показатель микроструктуры груминга - коэффициент депрессии, который может быть использован для выявления депрессивно-подобных поведенческих нарушений у грызунов. Установлено, что соотношение в рационе жиров и углеводов по-разному влияет на выраженность тревожности у мышей и крыс.

Большой раздел диссертационной работы посвящен полнотранскриптомному профилированию ткани печени крыс и мышей различных линий, получавших рационы с избыточным количеством жиров и фруктозы. Апрятиным С.А. впервые выявлена дифференциальная экспрессия

5 общих для них генов ткани печени: *Tat* (трансаминирование тирозина), *Plekhfl* (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.

Апратин С.А. впервые показал, что нокаут гена, кодирующего рецептор TAAR9, увеличивает поисковую активность (повышенный норковый рефлекс), улучшает рабочую память (пространственную ориентацию), ухудшает долгосрочную память и влияет на процессы терморегуляции крыс нокаутной линии TAAR9-KO.

Изучению интраназального введения аминокислот и следовых аминов на изменения поведения грызунов различных линий посвящен следующий раздел работы. Диссертант впервые установил, что интраназальное введение следовых аминов (метаболитов тирозина) тирамина снижает, а октопамина - повышает уровень тревожности крыс линии Wistar. Показал, что аминокислоты глицин и триптофан, обладающие нейромедиаторной функцией, и их предшественники по-разному влияют на показатели локомоторной активности крыс в зависимости от способа введения.

Научные результаты выполненных исследований изложены в 33 статьях в рецензируемых русско- и англоязычных научных журналах, 1 монографии и 1 методическом пособии с грифом УМО. Результаты, представленные в диссертационной работе, доложены на многочисленных международных и российских конференциях.

В ходе изучения диссертационной работы Апратина С.А. у меня возникли следующие вопросы и замечания:

1. В перечне использованных сокращений нет расшифровки аббревиатуры ТАТ и МС.

2. Почему при избытке в рационе жиров и/или углеводов у крыс уровень тревожности повышается, а у мышей — понижается? Можно ли это связать с разной степенью активации мезолимбической или нигростриатной дофаминергической системы у этих животных?

3. Можно ли утверждать, что результаты данного исследования могут быть использованы при разработке аминокислотных комплексов, оказывающих регуляторное воздействие на двигательную активность, например, при разработке аминокислотных коктейлей для спортсменов?

Вышеуказанные замечание и вопросы не умаляют научной и практической ценности представленной диссертационной работы, поэтому не

вливают на ее общую положительную оценку. Фундаментальная и практическая значимость диссертационной работы, выносимых на защиту положений и сделанных выводов не вызывает сомнений.

Таким образом, диссертация Апрятин С.А. на тему: «Поведенческие и метаболические нарушения, опосредованные дофаминовыми системами, следовыми аминами и их рецепторами» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 №6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете». Сергей Алексеевич Апрятин заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5 - Физиология человека и животных. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного порядка в диссертации не обнаружены.

Член Диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор,
профессор Гродненского государственного
университета им. Я.Купалы,
Гродно, Беларусь

Канун

Канунникова Нина Павловна

11 октября 2022 г.

