

ОТЗЫВ

члена 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

Актуальность темы диссертации. Критически важным для понимания сущности физиологических процессов является изучение регуляторных систем, которые поддерживают, регулируют и координируют деятельность органов или систем органов. Наиболее интересным и многообещающим направлением в изучении новых регуляторных систем, которые были относительно недавно обнаружены, следует считать исследование физиологически активных веществ, выделяемых органами в период их функциональной активности, а также участие в регуляции функций органов и их систем продуктов метаболизма уже известных классических соединений. К числу последних относятся следовые амины, которые образуются в результате декарбоксилирования аминокислот, в том числе, эндогенных моноаминовых нейромедиаторов. Изучение следовых аминов, открытие семейства рецепторов к ним (TAAR) обуславливает высокий интерес к этим соединениям и выявление еще не изученных регуляторных механизмов, в которые они включены. Изучению регуляторных свойств следовых аминов во взаимодействии с дофаминергической системой, которая может рассматриваться как центральная в системе моноаминовых регуляторных систем, составляет главную задачу представленной диссертации. Автором выбрано очень интересное направление – изучение следовых аминов и дофаминергической системы в метаболических расстройствах, а также в поведении этих животных. Несмотря на достаточное количество данных, подтверждающих связь между возникновением алиментарно-зависимых заболеваний и повышением тревожности животного и последующим увеличением приема пищи, вопрос об участии следовых аминов в поддержании баланса между энергетическим состоянием организма и поведением животного остается до сих пор не исследованным. В связи с этим диссертация С.А. Апрятинина, целью которой явилось изучение механизмов взаимодействия дофаминергической системы, вносящий вклад в регуляцию пищевого поведения, локомоции, системы подкрепления в процессе обучения, в метаболических изменениях в организме, со следовыми аминами и их рецепторами является актуальной и своевременно выполненной.

Научная новизна и практическая ценность результатов диссертационного исследования. Использование широкого спектра различных мутантных линий крыс и

мышей, применение многочисленных рационов, вызывающих диет-индуцированные метаболические дисфункции, а также использование широкого спектра различных методов позволили получить многочисленные результаты, которые можно смело отнести к новым и приоритетным. Полнотранскриптомное профилирование образцов ткани печени крыс линии Wistar позволило установить, что общий профиль дифференциальной экспрессии генов печени специфичен для каждого из типов пищевого воздействия. Впервые показано, что в результате приёма высокожирового, высокоуглеводного и высокохолестеринового рационов у грызунов нарушаются основные пути метаболизма ксенобиотиков, PPAR-сигнальных путей и обмена аминокислот. К приоритетным данным стоит отнести полученные результаты о том, что пути обмена различных аминокислот являются одной из основных мишеней воздействия рациона с повышенной квотой холестерина. На обширном экспериментальном материале впервые показано, что существуют единые механизмы, лежащие в основе развития алиментарно-зависимых дислипидемий независимых от конкретного диетического фактора (избыток легкоусвояемых углеводов, жира или холестерина), вызвавших эти состояния. Для всех применяемых рационов выявлены изменения в генах, включенных в JAK-STAT- и MAPK- сигнальные пути, апоптоз, обмен кальция и некоторых (аргинина и пролина) аминокислот. Установлено, что существует различие в уровне экспрессии ряда генов этих двух сигнальных путей в зависимости от применявшегося рациона.

Установлена зависимость между соотношением гормонов лептина и грелина, участвующих в регуляции обменных процессов, а также чувства голода и насыщения при индуцированной гиперлипидемии. Важными являются данные, позволившие диссертанту выявить диету с наибольшим числом биохимических изменений, а именно - группу с сочетанием повышенной квоты холестерина и с потреблением добавочных количеств фруктозы.

Впервые проведен анализ поведенческих реакций и молекулярно-генетических механизмов при различных функциональных нарушениях моноаминовых систем и метаболических дисфункций. Установлено, что показатели детальной оценки груминга мышей нокаутной линии TAAR1-KO (нарушение рецептора следовых аминов первого типа) коррелируют с депрессивными поведенческими изменениями, напротив, поведенческие изменения у мышей TAAR5-KO носили противоположный характер. Впервые показано, что при функциональном нарушении рецептора следовых аминов TAAR9 происходит нарушение пространственной ориентации, поисковой активности и других поведенческих изменений, увеличение относительной массы бурой жировой ткани и других маркеров процесса терморегуляции, снижение уровня холестерина ЛПНП в плазме крови.

Интересными и важными для практического применения представляются данные о том, что интраназальное введение следовых аминов тирамина и октопамина влияет на развитие тревожных состояний, позволяя расширить поиск фармакологических препаратов для их коррекции.

Обоснованность и достоверность диссертации. Достоверность результатов и обоснованность теоретических выводов основывается на глубоком анализе имеющейся литературы, а также критическом осмыслении существующих теоретических подходов к анализу вопросов, поставленных в диссертации. Используются разнообразные, современные, адекватные методические приемы, применены соответствующие статистические методы анализа данных. Представленные экспериментальные материалы не вызывают сомнения. Заключение и выводы логично объединяют и резюмируют полученные данные. Экспериментальные результаты и теоретические выводы были подвергнуты анализу специалистами в данной области. Результаты докладывались на многочисленных международных конференциях и полностью представлены в многочисленных статьях в журналах из списка ВАК, в том числе в международных изданиях.

Недостатки и спорные положения работы. Принципиальных замечаний и недочетов по диссертации нет.

Заключение:

Диссертация Апрятинина 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 Апрятинина Сергея Алексеевича заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по научной специальности 1.5.5. физиология человека и животных. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Член диссертационного совета

д.б.н., профессор,

зав. кафедрой общей физиологии СПбГУ



А.Г. Марков

10 октября 2022 года