

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Сергея Алексеевича Апрятина на тему **«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

Актуальность исследования. Дофаминовые системы и система следовых аминов – одни из наиболее плейотропных нейромедиаторных систем. Изучение дисфункций подобных моноаминовых нейромедиаторных систем является важной современной фундаментальной задачей имеющее прикладное значение в медицине, а нарушения их работы приводят к серьезным поведенческим, метаболическим и другим дисфункциям организма, включая такие патологические состояния как, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, большое депрессивное расстройство, болезнь Паркинсона, шизофрения, нарушение функции памяти и пространственной ориентации, ожирение, метаболический синдром и др.

Одними из важных маркеров подобных нарушений являются изменения пищевого поведения, дисфункция системы вознаграждения и дисрегуляция обменных процессов. Одной из основных причин таких нарушений является нарушения обратного захвата дофамина в синаптической щели, за который отвечает переносчик дофамина DAT, а также снижение функциональной активности рецепторов семейства TAAR.

Важно отметить, что функциональные нарушения работы моноаминовых систем достаточно часто выявляются в клинической практике совместно с метаболическими дисфункциями. При проведении клинических исследований вышеуказанных заболеваний возникает ряд проблем и ограничений, включая высокую генетическую гетерогенность больных, затрудняющая формирование основных и контрольных групп, недоступность или ограниченная доступность ряда биологических образцов, а также и различные проблемы этического характера. Поэтому большое значение приобретает проведение исследований на *in vivo* моделях вышеуказанных заболеваний с анализом полученных результатов современными поведенческими, транскриптомными и метаболомными методами. При этом, влияние генетического фактора на развитие вызванного рационом патологического состояния может быть смоделировано путём использования как различных инбредных/аутбредных линий и межлинейных гибридов, так и нокаутных по изучаемому гену лабораторных животных.

Актуальность диссертационного исследования соискателя не вызывает сомнений и заключается в выявление новых поведенческих, биохимических и других постгеномных маркеров функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических дисфункций, с дальнейшей перспективой переноса выявленных молекулярных маркеров в доклиническую и клиническую практику этих заболеваний, включая дифференциальную диагностику заболевания и его превентивную терапию.

Научная новизна исследования. Апрятиным С.А. выявлены и охарактеризованы новые постгеномные маркеры функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических дисфункций.

Впервые проведены поведенческие и метаболомные исследования на нескольких нокаутных линиях крыс и мышей с генетическими дефектами рецепторов семейства TAARs и транспортера дофамина DAT в ответ на рационы с повышенным содержанием легкоусвояемых углеводов, жиров и их сочетаний.

Соискателем впервые, путём скрещивания четырех различных инбредных линий мышей, был получен гибрид второго поколения мышей (тетрагибрид DBCB), который

показал себя перспективной *in vivo* моделью для воспроизведения метаболических дисфункций и поведенческих нарушений.

Апратин С.А. впервые на *in vivo* моделях функциональных нарушений моноаминовых систем было показано коэффициента де Ритиса (соотношение активности АСТ/АЛТ) может являться диагностическим маркером катаболических и анаболических процессов, влияющих на развитие: при увеличении значения коэффициента – скорость катаболизма повышается, и наоборот. Соискатель выявил связь аминотрансфераз АСТ, АЛТ и ТАТ с дофаминовыми системами, включая регуляторную роли в обменных процессах. Апратиным С.А. показано, что тирозинаминотрансфераза связана с дофамин-опосредованной регуляцией потребления высококалорийных рационов с избытком жиров и углеводов, приводящих к запасанию излишних калорий посредством увеличения активности фермента в печени. Таким образом этот фермент играет важную роль в метаболизме тирозина по недофаминовому пути. Соискателем впервые было показано, что интраназальное введение следовых аминов (метаболитов тирозина) тирамина снижает, а октопамина - повышает уровень тревожности крыс линии Wistar. Способ введения (с рационом или интраназально) аминокислот глицина и триптофана, обладающих нейромедиаторной функцией и их предшественников, по-разному влияет на показатели локомоторной активности крыс линии Wistar. С помощью метода полнотранскриптомного профилирования ткани печени крыс и мышей различных линий, получавших рационы с избыточным количеством жиров и фруктозы, была выявлена дифференциальная экспрессия 5 общих для них генов ткани печени вне зависимости от вида, линии и пола грызунов. Показано, что увеличение уровня дофамина в стриатуме мозга крыс нокаутной линии DAT-KO положительно влияет на функцию рабочей памяти.

Для выявления депрессивно-подобных состояний у грызунов соискателем был предложен и охарактеризован коэффициент депрессии (КД), определяемый как отношение общего затраченного на груминг времени к латентности начала груминга. Средние значения КД у мышей нокаутной линии TAAR1-KO снижались в сравнении с контрольной группой, а для мышей TAAR5-KO, наоборот, повышались, что может указывать на снижение депрессивно-подобных поведенческих реакций у последних. Впервые было показано, 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.

Апратиным С.А. составлен подробный аннотированный перечень выявленных постгеномных маркеров функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических дисфункций для использования в дифференциальной диагностике вышеуказанных форм патологии в доклинических исследованиях.

Степень разработанности темы исследования. Изучение влияния дофаминовых систем на поведенческие и метаболические нарушения позволило приоткрыть часть механизмов развития вышеуказанных патологических состояний, включая взаимодействие с системами вознаграждения, рецепцию дофаминового сигнала, регуляцию настроения, метаболические изменения и др. Показана коэкспрессия рецептора TAAR1 с рецептором D2R. Тем не менее, многие биологические механизмы влияния моноаминовых систем на поведенческие и метаболические нарушения на сегодняшний день неизвестны или изучены не достаточно. В связи с этим на первый план выходит поиск новых моделей поведенческих и метаболических нарушений, связанных с дофаминовыми системами, следовыми аминами и их рецепторами. Одним из наиболее эффективных подходов является использование лабораторных животных (*in vivo* моделей вышеуказанных заболеваний) с последующим анализом максимально широкого спектра биомаркеров с использованием современных геномных и постгеномных методов исследования.

Личный вклад автора диссертационной работы не вызывает сомнения и включает постановку целей и задач в рамках работы по моделированию различных функциональных

нарушений моноаминовых систем и метаболических дисфункций *in vivo*, разработка дизайна экспериментов, формулировка целей и задач экспериментальных исследований, проведение комплекса поведенческих и молекулярно-генетических тестов, выбор и приготовление экспериментальных рационов, селекционная работа с лабораторными животными по созданию простых (F1) и сложных (тетрагибридов F2) гибридов мышей и крыс, анализ и интерпретация полученных результатов. Всего в экспериментальной работе Апрятин С.А. было использовано 12 линий и 2 гибрида мышей и крыс.

Методы исследования. Отдельно хотелось бы отметить использование в диссертационном исследовании большого количества современных поведенческих, биохимических, молекулярно-генетических и других методов, с помощью которых соискателем были выявлены маркеры функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических дисфункций. Соискателем проведен огромный объем селекционной работы с лабораторными (включая нокаутными) линиями и гибридами грызунов (мышей и крыс).

Объем и структура диссертации. Диссертация соискателя содержит все необходимые разделы, включая: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений» и «Список литературы», включающий 486 источников.

Результаты были представлены на международных и российских конференциях. Научные результаты изложены диссертантом в 33 статьях в рецензируемых журналах, 30 из которых индексируются в международных базах данных Scopus и Web of Science. Соискатель является соавтором монографии «Эффекторные звенья метаболизма...», представляющей собой большой фундаментальный труд, основанный на анализе многолетней экспериментальной работы.

У меня нет сомнений в фундаментальной и прикладной научной значимости диссертационного исследования Апрятин С.А., а выносимые им на защиту положения и сделанные выводы не вызывают сомнений.

Диссертационная работа 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», а соискатель - Апрятин Сергей Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных. В Пунктах 9 и 11 указанного порядка нарушений не выявлено.

Член Диссертационного совета

19.09.2022

Д.м.н., профессор,

зав. лаб. нейропротезов

ИТБМ СПбГУ



Мусиенко Павел Евгеньевич

ПОДПИСЬ РУКИ
УДОСТОВЕРЯЮ



НАЧАЛЬНИК УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
МОРОЗОВА С. В.

22 СЕН 2022

