

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию

АПРЯТИНА 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 тематики

Пищевое поведение (наиболее глубоко укорененный инстинкт и эволюционно древнейшая функция, призванная обеспечить выживание вида и высокий уровень адаптивности и жизнеспособности), у современного человека все чаще становится причиной разнообразных поведенческих и метаболических нарушений. Сюда можно отнести как различные виды переедания, например, булимию, компульсивное переедание или эмоционально-зависимое потребление пищи, так и нарушения по типу анорексии или ее сочетания с булимией. Плохо контролируемое переедание и потребление высококалорийной, крайне привлекательной и нездоровой пищи, как свидетельствуют эпидемиологические данные, является причиной лишнего веса у почти 50% населения некоторых стран с высоким уровнем жизни и психосоциального стресса. В свою очередь, анорексия, пусть и не столь распространенная (1-2 % среди молодых женщин), является самым опасным для жизни психическим расстройством, смертность при котором может достигать 10-30%. В отдаленной перспективе расстройства пищевого поведения сопровождаются метаболическими дисбалансами, которые в конечном итоге приводят к разнообразным проблемам соматического здоровья, о чем свидетельствует растущая распространенность атеросклероза, метаболического синдрома, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных состояний и других патологий, так или иначе связанных с диетами и питанием.

В свое время И.П. Павлов гениально указал на то, что «пища, которая попадает в организм и здесь изменяется, распадается, вступает в новые комбинации и вновь распадается, олицетворяет собою жизненный процесс во всем его объеме, от элементарнейших физических свойств организма, таких как закон тяготения, инерции и т.п., вплоть до высочайших проявлений человеческой природы». В этом смысле не только процесс принятия пищи и различные девиации и аддикции, с ним связанные, но и вид пищи, ее химический и питательный состав, выбор которого также психологически обусловлен, вступает во взаимодействие с теми процессами, которые происходят в организме как на уровне пищеварения, так и на уровне центральных механизмов эмоций и мотиваций. Об этом свидетельствуют, в частности, и такие особенности пищевого поведения современного человека как орторексия, приверженность жестким диетическим предпочтениям или слепое следование рекомендациям, почерпнутым из сомнительных источников, которые не столь опасны как анорексия, но тем не менее в перспективе также обычно ведут к проблемам здоровья, как физического, так и психического.

Исходя из этого, существует насущная необходимость дальнейшего изучения физиологических механизмов пищевого поведения, в том числе с учетом работы не только тех нейрональных и гуморальных механизмов, которые определяют потребность в восполнении калорийности и питательных веществ, но и тех, более мощных и относительно мало изученных систем, которые формируют мотивации отвращения или вознаграждения, способствуя расстройствам пищевого поведения и метаболическим нарушениям. На современном этапе, благодаря технологическим прорывам в области молекулярной генетики, геномики и транскриптомики появляется возможность объективизировать вопрос о том, за счет каких механизмов диеты оказывают влияние на перестройку метаболических процессов, а также – как это связано с возможными изменениями мотивации к еде и пищевого поведения, сопровождаясь благоприятными или неблагоприятными метаболическими последствиями, изменениями транскрипции генома и другими физиологическими реакциями.

Все вышеизложенное свидетельствует о высокой актуальности комплексного экспериментального исследования, предпринятого С.А. Апрятиным, направленного на выявление механизмов взаимосвязи таких факторов, как несбалансированные диеты, их метаболические и физиологические последствия и поведение, включая такие характеристики, как тревога, общая активность и некоторые когнитивные функции, насколько о них можно судить, исследуя животных. В настоящее время необходимость глубже познать эти механизмы чрезвычайно высока, поскольку это открывает перспективы не только более глубокого понимания детерминант массовых нарушений пищевого поведения, но и наметить пути их фармакологической коррекции и этиопатогенетически обоснованной профилактики.

Новизна

Диссертант сконцентрировал свое внимание на тех системах организма, которые определяют степень зависимости организма от вознаграждения, предоставляемого процессом питания и характером потребляемой пищи. Речь идет прежде всего о дофаминовых системах и системе следовых аминов. Эти системы являются объектом исследований в контексте возникновения различных зависимостей (алкогольной, наркотической, игровой и др.) уже в течение длительного времени, что привело к пониманию их роли в критически важных структурах лимбической системы мозга (вентральная область покрышки, прилежащее ядро и др. структуры). В работе С.А. Апрятина новизна определяется комплексным подходом, сочетанием различных приемов исследования, использованием большого числа экспериментальных объектов с различными генотипами (мыши и крысы различных линий, их гибриды, нокаутные животные), варьированием несбалансированных диет с избыточной нагрузкой углеводами или жирами либо дефицитарных по незаменимым пищевым факторам (витамины, микроэлементы), а также сочетанием большого набора исследуемых параметров, снимаемых с экспериментальных животных, от патоморфологии и генной экспрессии до поведения и когнитивных функций.

Новизна также содержится в самом построении работы, когда многочисленные эксперименты спланированы и тракуются таким образом, чтобы за счет моделирования паттернов несбалансированного питания, сопоставления возникающих при этом эффектов, сравнения с эффектами отдельных компонентов (аминокислоты, следовые амины),

вводимых различными путями (в диете, интраназально), выйти на обсуждение роли системы следовых аминов и дофаминовой системы мозга как модуляторов пищевого поведения и возникающих при этом метаболических последствий.

В работе содержится большое число интересных находок, многие из которых являются новыми, например, таковыми на наш взгляд является выявление набора общих для различных несбалансированных диет позитивно и негативно экспрессируемых генов с обсуждением их функциональности и на этой основе установление затронутых диетами метаболических путей, обнаружение изменений уровня тревожности и признаков депрессии у животных при избыточном потреблении жиров и углеводов (высокоуглеводного и высокожирового рациона, ВУВЖР), установление факта дифференциальной экспрессии гена тирозинаминотрансферазы в ответ на ВУВЖР у различных линий экспериментальных животных, установление метаболомного профиля уникальных линий животных, дефектных по недавно открытым рецепторам к следовым аминам, выявление поведенческих эффектов различных аминокислот при их избыточном поступлении с диетой или интраназально. Фактически каждый экспериментальный раздел работы представляет собой в большей или меньшей степени новый интересный результат, серию результатов, или положение, раскрывающее ранее не изученную или относительно малоизученную физиологическую зависимость, механизм или идею.

Новизна полученных в работе результатов (разнородных, но объединенных общей идеей о центральной роли дофаминовых систем в регуляции поведения и метаболических процессов при несбалансированном питании) подтверждается многочисленными публикациями в высокорейтинговых журналах. Все вышеизложенное свидетельствует о достаточной новизне представленной работы.

Методический уровень

Работа использует большое число различных методических приемов из различных научных сфер, в том числе, из области физиологии питания (моделирование нарушений, связанных с несбалансированными диетами, со всеми принятыми в таком случае расчетами калорийности и способами подачи корма), современных подходов и приемов транскриптомных исследований, изучения поведения животных и нейромоторных показателей, оценки функции памяти по выработке условных рефлексов, метаболических и иммунологических исследований. Все методики являются современными, широко используемыми и надежными, что обеспечивает высокий уровень сопоставимости результатов. Кроме того, использовались патоморфологические и интегральные показатели (масса тела, органов, жировых отложений, артериальное давление и т.д.), что абсолютно обоснованно и позволяет более адекватно оценивать полученные в эксперименте результаты с общепфизиологических позиций. Все приемы статистической обработки данных корректны, используются адекватно конкретным задачам, типам экспериментов, исследуемым показателям, сравниваемым группам и т.д. Таким образом, в методическом плане работа не вызывает никаких нареканий или вопросов.

Научная ценность

В научном отношении работа, несомненно, является значительным шагом вперед. Основной вклад в понимание физиологии питания заключается в том, что в дополнение к ранее существовавшим физиологическим представлениям о системе дофамина как о

ведущем механизме формирования аппетентной мотивации и удовлетворения, вознаграждения и удовольствия (что несомненно связано с питанием), появился большой массив данных, утверждающих, что в этих процессах участвует целый ряд других соединений, которые являются мишенями влияний со стороны различных нутриентов. Так, трактовка результатов разнообразных экспериментов позволяет предположить наличие единых механизмов, лежащих в основе развития алиментарно-зависимых дислипидемий, независимых от конкретного диетического фактора (избыток легкоусвояемых углеводов, жира или холестерина), вызвавших эти состояния. Эти механизмы замыкаются в конечном итоге на как на самом дофамине, так и на его ближайших метаболитах, обладающих физиологической активностью и влияющих на поведение и когнитивные процессы. В этих процессах могут участвовать компоненты пищи, близкие к этим регуляторам, например, тирамин, октопамин и др. Таким образом, автор выходит на оригинальную интегральную модель регуляции пищевого поведения, включающую признанные регуляторы (грелин, лептин), влияющих на пищевую мотивацию, а также целый ряд ранее недостаточно оцененных биологически активных соединений, поступающих непосредственно из пищи или из микробиома.

Отдельная роль в этой схеме принадлежит ферментативным реакциям, в частности, соотношению активности «печеночной» (АЛТ) и «сердечной» (АСТ) аминотрансфераз, а также тирозинаминотрансферазе (ТАТ). В первом случае автор становится на позиции тех, кто отстаивает идею о самостоятельной метаболической роли АСТ и АЛТ, а не только об их значении как маркеров тканеспецифической клеточной деструкции. Во втором – на основании факта повышенной экспрессии соответствующего гена высказывает гипотезу о ключевой роли ТАТ в перенаправлении метаболизма тирозина по недофаминовому пути. Вторая гипотеза является важным вкладом в понимание физиологических механизмов, детерминирующих метаболические нарушения при несбалансированном питании, поскольку впервые привлекает для объяснения этих нарушений биохимический уровень регуляции, не связанный с эффектами многочисленных уже известных регуляторов аппетита. В связи с этим также интересны данные о возможной роли дофамина как регулятора энергетического обмена, что вытекает из наблюдений за нокаутными животными.

Новизна также заключается в описании и объяснении генеза поведенческих и когнитивных изменений у животных при избыточном потреблении фруктозы или жиров. Предстоит понять, насколько эти наблюдения могут быть экстраполированы на поведение человека, однако уже сам факт установления таких изменений в поведении и формировании следа памяти при выработке условных рефлексов представляет большой интерес и заставляет по-новому посмотреть на многочисленные нарушения пищевого поведения, которые фиксируются в клинической практике.

Все вышеизложенное свидетельствует о ценности полученных результатов для физиологической науки, особенно с учетом современного «взаимопроникновения» наук, объединения фактов, знаний и представлений для более полного и глубокого понимания физиологических процессов, связанных с важнейшей функцией питания и пищевого поведения. В значительной мере результаты работы способствуют также пониманию тех границ, за пределами которых физиологические процессы выступают как механизмы патогенеза метаболических дисфункций и ожирения.

Практическая значимость

Практическая ценность работы также не подлежит сомнению. Основным, с нашей точки зрения, является то, что в результате проведенного исследования накоплен большой фактический материал, который может послужить как обоснование для поиска и разработки фармакологических средств лечения и реабилитации пациентов с нарушениями пищевого поведения, как связанных с перееданием, так и с отказом от пищи (анорексия). Речь может идти о средствах, влияющих на центральные дофаминовые системы, роль которых автором подчеркнута и обоснована. В настоящее время патогенетически обоснованные фармакологические подходы для лечения анорексии отсутствуют, речь идет преимущественно о нейролептиках, влияние которых на дофаминовые механизмы очень широкое, неселективное и затрагивает все известные пути, связанные с дофамином в ЦНС. Более тонкие и прицельные подходы, направленные на следовые амины и их рецепторы, могут оказаться очень перспективными, тем более что уже сейчас они тестируются на предмет использования для лечения шизофрении.

Еще один аспект, подчеркивающий практическую направленность работы, является серия экспериментов с введением аминокислот и их смесей энтерально и интраназально. В настоящее время аминокислотные комплексы уже применяются в педиатрической практике в качестве альтернативы при пищевой аллергии и в клинике гастроэнтерологии взрослых при нарушениях пищеварения, а также как пищевая добавка при интенсивных физических нагрузках. В то же время, их центральные эффекты изучены недостаточно, выявленные в работе поведенческие изменения при потреблении аминокислот восполняют этот пробел, что может послужить целям расширения сферы их применения.

Возможности практического применения появляются в связи с выявлением поведенческих эффектов следовых аминов, в частности тирамина и октопамина, изучением поведения различных видов животных, нокаутных по генам недавно обнаруженных рецепторов к следовым аминам. Все это может оказаться необходимым при поиске потенциальных фармакоагентов, влияющих на тревогу и депрессию, способных корригировать нарушения пищевого поведения (например, компульсивного переедания), или направленных на поведенческие нарушения.

Наконец, результаты автора позволили выбрать новые постгеномные (поведенческие, биохимические и др.) маркеры патологических процессов, связанных с несбалансированным питанием, что открывает возможности разрабатывать и внедрять более эффективную дифференциальную диагностику, прогноз и персонализацию терапии функциональных нарушений моноаминовых систем и метаболических дисфункций в доклинических исследованиях и клинике. Таким образом, расширяется диапазон информативных экспериментальных и (в потенциале) клинических показателей, выявление которых с использованием современных высокотехнологичных инструментов (ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектроскопия) позволит получать «биопись» нарушений пищевого поведения. При современной тенденции к цифровизации и персонализации медицины, это более чем оправдано, а в сочетании с транскриптомным, геномным и микробиомным профилем будет создавать новое качество диагностики, связанное с обработкой больших данных. Появление новых маркеров в связи с этим не усложняет ситуацию с диагностикой, а создает эффект более точной дифференцировки физиологических и патологических состояний.

Выводы и их обоснованность

Выводы работы носят преимущественно фактологический характер и суммируют результаты основных экспериментов, их обоснованность не вызывает особых возражений. Общее число выводов – 12, обобщающие выводы (7, 10, 11 и 12) отражают в основном достижения автора, связанные с наработкой потенциальных биомаркеров для характеристики моноаминовых систем и метаболических дисфункций. В целом выводы отражают практическую направленность работы.

Замечания и вопросы

В работе представлен большой фактический материал, что закономерно вызывает ряд вопросов.

Эксперименты по моделированию метаболических дисфункций были довольно продолжительными (2-4 мес.), в связи с этим необходимо учитывать возраст животных при их поступлении в эксперимент. Как длительность экспериментов соотносилась с возрастом крыс и мышей?

Автор считает многочисленные продукты декарбоксилирования аминокислот следовыми аминами, однако можно было бы ожидать, что их концентрация в тканях и клетках не одинакова. В каких пределах колеблется эта величина? В чем вообще преимущество выделения всех этих веществ в одну группу по принципу концентрации? Есть ли для этого физиологические обоснования?

Как автор, будучи специалистом по физиологии питания, видит суть и физиологическое значение дифференциальной транскрипции больших наборов генов при скармливании животным корма с избытком легко усвояемых углеводов или жиров? Как долго может персистировать такой транскрипционный паттерн? Есть ли какие-либо подтверждения существования такой же закономерности у человека?

Автор нашел ряд общих генов, которые закономерно транскрибируются (снижение или увеличение транскрипции) при разных несбалансированных диетах, среди них есть маркеры стресс-реакции. В связи с этим, можно ли рассматривать поведенческие и метаболические изменения при несбалансированном питании как проявления стресса, а сами несбалансированные диеты как стрессоры?

Если коэффициент Де Ритиса является преимущественно метаболическим показателем, а не только маркером клеточной деструкции, то как следовало бы дополнить широко используемое в клинической практике «тканеспецифическое» значение подъема АСТ и АЛТ (соответственно, миокард и печень)?

Эти вопросы продиктованы возможным развитием тех положений, которые высказаны в диссертации и не снижают ее научной и практической ценности, скорее подчеркивают дискуссионные моменты и перспективы. Впрочем, в диссертации встречаются также неудачные формулировки и высказывания, особенно когда речь идет о клинических (неврологических, нейропсихологических, психиатрических) симптомах и состояниях, связанных с работой дофаминовых систем и следовых аминов. В таких ситуациях особенно важно стремиться к точности. Некоторые утверждения звучат неточно, например, «Следовые амины (СА), например, β -фенилэтиламин, п-тирамин, п-октопамин и др. (рис. 1), образуются в организме в результате декарбоксилирования всех аминокислот...».

Очевидно, что не всех аминокислот, а соответствующих аминокислот-предшественников. К сожалению, встречаются также несогласованные фразы и опечатки (больше в обзоре литературы и гораздо реже в описании собственных исследований).

Большой объем рукописи часто сопровождается большей вероятностью тех или иных недочетов в тексте, которые нужно стремиться минимизировать. Несомненно, небрежности портят впечатление, но в целом не снижают научной и практической значимости работы.

Заключение.

Представленная докторская диссертация АПРЯТИНА С.А. написана автором самостоятельно, посвящена вполне определенной единой цели – установлению роли дофаминовых систем, следовых аминов и их рецепторов в физиологических механизмах, связанных с несбалансированным питанием и возникающими при этом метаболическими нарушениями, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Диссертация обладает актуальностью, новизной, научной и практической значимостью, высказанные в ней положения решают ряд актуальных вопросов, связанных с объяснением метаболических и поведенческих дисфункций при несбалансированном питании и открывают перспективы дальнейших исследований, направленных на коррекцию нарушений пищевого поведения, что является важной медико-социальной задачей.

На основании всего изложенного выше, считаю, что 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. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не обнаружены.

Член диссертационного совета

Доктор мед. наук, профессор,
профессор ф-та психологии СПбГУ



РОЗАНОВ В.А.

06 октября 2022 г.