

## ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета Александрова Александра Алексеевича на диссертацию Жукова Ильи Сергеевича на тему: «Оценка физиологической роли следовых аминов и их рецепторов в гематологических, биохимических и поведенческих процессах на генетически изменённых линиях грызунов с нокаутом генов TAAR», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.5. Физиология человека и животных, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Работа, представленная к защите выполнена на чрезвычайно актуальную тему и для физиологии, и для фармакологии. Речь идет об изучении целого семейства рецепторов следовых аминов, сравнительно недавно привлечших внимание, в связи с целым рядом обстоятельств. Рецепторы TAARs широко экспрессируются в нервной системе и в периферических тканях у позвоночных животных. Данные по ЦНС свидетельствуют, что TAARs играют особую роль в регуляции дофаминергической, серотонинергической и глутаматергической передачи и, таким образом, широко вовлечены во многие функции мозга. Анализ работ показывает, что TAARs – перспективная мишень для развития новых фармакологических подходов для лечения психиатрических расстройств, связанных с нарушением дофаминергической и серотонинергической передачи, таких как шизофрения, депрессия, наркомания, диабет и ожирение.

Диссертация представляет собой рукопись из 241 страницы текста, включая приложения и перевод на английский язык. Состоит из введения, 4-х глав - литературный обзор, методика, и глава, описывающая результаты. Далее идет обсуждение, заключение, выводы, библиография, приложения (А, Б, С). В библиографии приводится список из 147 публикаций.

Экспериментальная часть состоит из описания трех направлений исследований, изучены линии мышей-нокаутов по генам TAAR1, TAAR5 и TAAR9. Автор изучил гематологические, гормональные и биохимические параметры линии мышей с нокаутом гена TAAR1, поведенческие и нейробиохимические параметры мышей с нокаутом гена TAAR1. Исследовано влияние нокаута гена TAAR1 на половую мотивацию при использовании йохимбина, PT-141 и бусерилина. Осуществлена оценка гематологических, биохимических и поведенческих особенностей мышей с нокаутом гена

PK № 33-06-451 от 08.06.2023



TAAR5 и проведена оценка гематологических, биохимических и поведенческих особенностей крыс с нокаутом гена TAAR9.

Диссертационную работу характеризует высокая степень новизны, получен большой объем новых данных. Впервые был изучен целый ряд поведенческих, гематологических и биохимических параметров мышей и крыс с нокаутом генов TAAR. Впервые был обнаружен сниженный уровень холестерина у крыс с нокаутом гена TAAR9 и повышение хрупкости эритроцитов у мышей нокаутом гена TAAR5 - снижается осмотическая резистентность и повышается уровень гематокрита. Получены новые данные по особенностям поведения мышей с нокаутом гена TAAR1 - было показано влияние нокаута гена TAAR1 у мышей на микроструктуру груминга и агрессивное поведение. Впервые было показано, что нокаут гена TAAR1 вызывает изменения в обмене серотонина в коре больших полушарий головного мозга.

Помимо большого теоретического значения работа важна с практической точки зрения. Наличие рецепторов TAARs не только в ЦНС, но и в других системах органов вызывает опасения по поводу возможных гематологических, биохимических и иммунологических побочных эффектов при лечении заболеваний с помощью препаратов, действующих через рецепторы TAARs. Автор показал, что нокауты генов TAAR1, TAAR5 и TAAR9 минимально влияют на гематологические и биохимические параметры крови. Следовательно, нокаутные модели грызунов по данным генам являются валидными для оценки рецепторов следовых аминов как потенциальной мишени воздействия фармакологических средств. Обнаруженные эффекты нокаутирования генов TAAR1 позволяют предположить, что фармакологическое воздействие на рецепторы TAAR1 может оказаться перспективным направлением для снижения патологической агрессии в различных формах нейродегенеративных заболеваний.

Вопросы и замечания.

1. «Значительное снижение в уровнях креатинкиназы у мышей с нокаутом гена TAAR1 может свидетельствовать о значительных изменениях в энергетическом обмене и процессах мышечного истощения. Однако, данные изменения не являются клинически значимыми». Стр.48.

Что имеется в виду под «клинически значимыми» изменениями у мышей?

2. В разделе «3.2.2 Оценка влияния нокаута гена TAAR1 на микроструктуру груминга» утверждается, что груминг в открытом поле и крестообразном лабиринте не достигает статистически достоверных отличий, в то же время на рис.15 указаны достоверные отличия по общему времени груминга.
3. В заключении по поводу TAAR9 говорится : «9. Впервые было показано, что крысы с нокаутом гена TAAR9 обладают пониженным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности. Данные результаты демонстрируют высокий фармакологический потенциал препаратов, основанных на агонизме TAAR9 в



лечении нарушений липидного обмена.». Можно ожидать, что агонисты TAAR9 будут повышать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности?

#### Библиография.

Автор выбрал очень неудобный способ цитирования, который приемлем только для небольших по объему статей. Как искать такую ссылку, если автор почему-то решил не указывать порядковый номер цитирования? (Krasnova I.n. et al., 2000) стр.38

Ссылку №1 не удалось обнаружить ни в каких базах данных

#### Замечания по стилю и орфографии.

Есть два традиционных варианта названий - либо адреналин и норадреналин, либо эпинефрин и норэпинефрин (последнее характерно для американских журналов). Автор вправе выбрать любой, но нельзя пользоваться одновременно всеми, когда одно и то же вещество в тексте называется по-разному.

Выводы следовало снабдить порядковой нумерацией.

К сожалению, местами текст недостаточно выправлен и попадаются опечатки (даже в выводах) или стилистические погрешности:

«изучение нейрофармакологии используя более физиологически значимых концентраций» стр 16

«в обонятельном эпителии всех исследованных видов позвоночных, функционирующих как сенсоры социально значимых врожденных запахов» стр. 19.

«в качестве лечения генерализованного гипоактивного расстройства» стр.21

«А также уровнях тиреодных гормонов у TAAR1.» стр.26

«ослепленным к генотипу высококвалифицированным специалистом» стр.37

#### Заключение.

Диссертационная работа Жукова И. С. представляет собой законченное научное исследование, выполненное на актуальную тему физиологии и фармакологии, полученные результаты имеют большое теоретическое и практическое значение.

Полученные автором результаты достоверны, статистическая обработка и анализ данных проведены на высоком уровне, исследование выполнено корректно, выводы и заключения обоснованы.

По материалам диссертации опубликовано 5 научных статей в международных журналах, индексируемых в WoS и/или Scopus, результаты работы были представлены на 3-х международных и российских научных конференциях.

Диссертация Жукова Ильи Сергеевича на тему: «Оценка физиологической роли следовых аминов и их рецепторов в гематологических, биохимических и поведенческих процессах на



генетически изменённых линиях грызунов с нокаутом генов TAAR» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Жуков Илья Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.5. Физиология человека и животных, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Председатель диссертационного совета

д. биол. наук, профессор,

заведующий кафедрой высшей нервной деятельности

и психофизиологии СПбГУ



Александров А.А.

Дата

04.06.2023