

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию ЖУКОВА Ильи Сергеевича на тему: «Оценка физиологической роли следовых аминов и их рецепторов в гематологических, биохимических и поведенческих процессах на генетически измененных линиях грызунов с нокаутом генов TAAR», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность работы

Исследование функциональной системы следовых аминов и их рецепторов (TAAR) у млекопитающих относится к разряду фундаментальных проблем в нейробиологии. Данные об участии данной группы рецепторов в регуляции моноаминергических систем и механизмы взаимодействия с фармакологическими препаратами малоизучены. Более того, многие физиологические параметры моделей грызунов на базальном уровне с нокаутом генов TAAR являются неизвестными. В диссертационной работе Жукова И.С. представлен сравнительный анализ широкого спектра гематологических, биохимических, нейрохимических и поведенческих параметров грызунов с нокаутом генов TAAR.

Появление такой работы особенно актуально на фоне общего увеличения числа нейродегенеративных заболеваний мозга по всему миру. Диссертант справедливо отмечает, что исследование следовых аминов и их рецепторов может быть ключом к поиску лекарств против таких заболеваний как: синдром дефицита внимания, болезнь Паркинсона, шизофрения, табачные и наркотические зависимости, метаболические нарушения и многие другие. Работа, действительно, выполнена на актуальную тему и касается оценки гематологических, биохимических, поведенческих и нейрохимических особенностей фенотипа грызунов с нокаутом генов TAAR и оценка данных моделей в качестве потенциальной мишени для воздействия фармакологических средств. Особый интерес вызывает то, что все рецепторы TAAR обладают высоким фармакологическим потенциалом, благодаря сниженным побочным эффектам и гетерогенному распределению в ЦНС и на периферии. На

данный момент зарубежные коллеги уже завершают разработку первого лекарства против шизофрении «Ралмитаронт» и «Улотаронт», и находятся на финальной стадии клинических испытаний. Безусловно, работа выполнена на тему, важную как в научном, так и в практическом отношении.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, и выводы соответствуют материалу, представленному в работе. Экспериментальный материал диссертации базируется на достаточной выборке и разнообразии экспериментальных животных (опыты выполнены на мышах 2-х нокаутных линий (TAAR1 и TAAR5) и 2 х линиях крыс с нокаутом генов TAAR9). При формировании групп сравнения соблюдался принцип рандомизации. Все примененные методики адекватны целям и задачам исследования.

В основу методологии исследований положены правильные методологические принципы, которые позволили обосновать выводы и практические рекомендации.

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логически вытекают из приведенных данных и достоверно подтверждаются результатами исследования автора.

Полученный на репрезентативных выборках материал обработан с корректным использованием общепринятых и современных математико-статистических методов с применением параметрических и непараметрических методов попарных сравнений, дисперсионного с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 6.0. Статистически значимыми результаты считались при $P \leq 0,05$. Все данные, полученные в результате исследования, представлены в виде таблиц и графиков, при этом для облегчения восприятия некоторые из них дополнительно представлены в форме цветных рисунков, все полученные данные вынесенных в приложение к диссертации.

Основные материалы диссертации доложены, обсуждены и получены положительные отзывы на всероссийских, международных и региональных научно-практических конференциях, в достаточном объеме отражены в более чем 5 опубликованных научных работах, большинство из которых опубликованы в журналах международного уровня, входящих в базы данных Scopus и Web of Science, что подтверждает их достоверность.

Оценка стиля диссертации и автореферата

Диссертация и автореферат написаны литературным языком, текст диссертации изложен на 124 машинописных листах в компьютерном наборе (без учета английской версии), достаточно хорошо иллюстрирован: в основном тексте диссертации – 1 таблица, 29 рисунков и 9 таблиц, содержащих цветные элементы, вынесены в приложения. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из изложенного материала. Список литературы включает 147 источника, в том числе 146 – на иностранных языках.

Структура работы традиционна и включает введение, обзор литературы, описание дизайна (организации), объема и методик исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы и список литературы.

Во введении (стр.4-13) автор обосновывает актуальность и научную новизну исследования, его практическую и теоретическую значимость, четко определяет цель и задачи работы, формулирует основные положения, выносимые на защиту. Представлены пути реализации и апробации материалов исследования.

В 1-ой главе (стр. 13-29) автор, привлекая значительное количество литературных источников, всесторонне рассмотрел разные аспекты следовых аминов и их рецепторов. Подробно рассматриваются как исторические аспекты исследования следовых аминов, так и последние исследования в данной области, рассматривается потенциальная роль TAAR рецепторов в ЦНС, иммуномодуляции, энергетическом и липидном обмене.

2-я глава (стр. 29-41) посвящена описанию методов исследования. Ключевыми методами в данной работе был сравнительный анализ

гематологических, биохимических и поведенческих параметров. В дополнение была проведена оценка содержания моноаминов (норадреналина, дофамина и серотонина), двух метаболитов дофамина (гомованилиновой и дигидроксифенилуксусной кислот) и метаболита серотонина (5-гидроксииндолуксусной кислоты) в гомогенатах ткани мозга методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором у мышей с нокаутом гена TAAR1. Методическая оснащенность исследования и применяемый математический аппарат обработки результатов соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Сильной стороной исследования является то, что большая часть экспериментов повторена на нескольких линиях грызунов с целью выявления фенотипических особенностей у животных разных линий.

Материалы собственных исследований представлены в 3-й главе результатов (стр. 41-87) рассматриваются изменения гематологических, биохимических и поведенческих показателей, возникающие под влиянием нокаута генов TAAR.

В разделе «Заключение» (стр. 96-97) кроме подведения итогов выполненного исследования и описания перспектив дальнейшей разработки темы, содержатся подразделы по каждому виду TAAR рецепторов, что облегчает восприятие материала. Объем полученных материалов достаточен для решения поставленных задач и формулирования выводов.

Выводы (стр. 98) убедительные, достоверные, полностью соответствуют полученным экспериментальным материалам и задачам исследования.

Наряду с несомненными достоинствами работы следует отметить и недостатки.

- 1) Незначительные орфографические опечатки.
- 2) Отсутствие отдельно выделенных подписей к рисункам в приложении.

Вопросы, которые возникли при прочтении диссертации

1. Почему в методе бесконтактной половой мотивации не использовался дополнительный самец в качестве контрольного стимула?

2. Почему в работе использовали 2 подвида крыс с нокаутом гена TAAR9? Чем они отличаются между собой?

Указанные вопросы и недостатки (замечания) не снижают общей положительной оценки рецензируемого труда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Жукова Ильи Сергеевича на тему: «Оценка физиологической роли следовых аминов и их рецепторов в гематологических, биохимических и поведенческих процессах на генетически измененных линиях грызунов с нокаутом генов TAAR» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 г. № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете».

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (редакция от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 г. № 1168, с изм. от 26.05.2020 г., и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Начальник НИО (обитаемости) НИЦ, (Санкт-Петербург),
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук доцент

В.П. Ганапольский

Подпись  заверяю
Начальник 
полковник м/с  Д. Овчинников
27.06.2023г.