

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 темы выполненной работы.

Несмотря на высокую эффективность современных методов лечения психических заболеваний, достаточное количество пациентов остаются резистентными к проводимой терапии, при этом клиницисты в некоторых случаях находятся в определенном «фармакологическом тупике».

Открытие в 2001 году семейства рецепторов, связанных с G-белком, впоследствии названных рецепторами, связанными со следовыми аминами (TAAR), вызвало возрождение интереса к так называемым следовым аминам. Изучение различных вариантов TAAR рецепторов позволяет лучше определить роль следовых аминов не только как вторичных нейромодуляторов, но и как нейротрансмиттеров. Новые данные открывают новые пути для дальнейшего понимания роли данных лиганд-рецепторных систем в многочисленных заболеваниях и нарушениях психоэмоциональной сферы. К настоящему времени идентифицировано девять подсемейств TAAR, которые имеют отделоспецифическую экспрессию в центральной и периферической нервной системе. Установлено, что данные рецепторы играют важную роль в гомеостазе и реостазе, а также в регуляции обоняния. Также имеются данные, позволяющие предположить, что TAAR может быть многообещающей терапевтической мишенью для лечения шизофрении, психоза при болезни Паркинсона, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, а также пищевым и половым поведением. Накапливающиеся данные подтверждают, что агонисты, антагонисты и/или модуляторы TAAR могут стать важным новым классом препаратов для

лечения широкого спектра психических расстройств в будущем, что позволит расширить возможности фармакокоррекции и, быть может, лечения некурабельных в настоящее время заболеваний. Таким образом, TAAR1 получают все большее признание в качестве инновационной мишени в отношении множества лекарственных средств благодаря широкому спектру потенциальных терапевтических эффектов, связанных с расстройствами ЦНС.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Жукова И.С. крайне актуальна, так как позволяет не только оценить фенотипические различия грызунов с блокированием генов TAAR, но и оценить фармакологический потенциал данной модели для будущих многообещающих доклинических исследований по определению.

Научная новизна полученных результатов исследования.

Автору присуще чувство нового в науке. На основании ранее выполненных исследований автор выполняет серию новых экспериментальных исследований, которые отличаются несколькими новыми находками, наблюдениями, что, безусловно, расширяет представление о роли TAAR и возможных эффектах перспективной фармакотерапии. Итогом работы стало несколько крайне интересных положений. Так впервые было продемонстрировано влияние выключения гена TAAR1 у мышей на микроструктуру груминга и агрессивное поведение, при этом автором разработаны методики оценки половой мотивации на лабораторных животных с инактивацией гена TAAR1. Впервые было продемонстрировано влияние инактивации гена TAAR1 на изменения передачи 5-НТ в коре головного мозга мышей. Данные результаты согласуются с данными о роли коры больших полушарий в патогенезе агрессивного поведения и подтверждают изменения в поведении TAAR1-КО мышей. Впервые автором было установлено, что лабораторные животные с инактивацией гена TAAR1 демонстрируют незначительные изменения в процессах эритропоэза и других рутинных гематологических параметрах. Следовательно, отсутствие скрытых

патологий в крови позволяет использовать модель с инактивацией гена TAAR1 как потенциальную фармакологическую мишень. Впервые был протестирован агонист LK-00281 на толерантность к глюкозе и привел к задержке падения уровня глюкозы на 30-й минуте у мышей широкораспространенного типа WT. Следует отметить, что данный эксперимент подчёркивает роль TAAR1 в регуляции углеводного обмена. Впервые было продемонстрировано, что мыши с инактивацией гена TAAR5 обладают пониженной осмотической резистентностью эритроцитов по сравнению с контрольной группой. Данные результаты должны быть приняты во внимание при дальнейших фармакологических исследованиях лекарственных средств, действующих на TAAR5. Впервые было продемонстрировано, что крысы с инактивацией гена TAAR9 обладают особенностями липидного обмена. Данные результаты демонстрируют высокий фармакологический потенциал препаратов, основанных на антагонизме TAAR9 в лечении нарушений липидного обмена.

Практическое и теоретическое значение исследования.

Автором проделана большая аналитическая, экспериментальная и лабораторная работа, результаты, которой имеют существенную значимость как для экспериментальной фармакологии, нормальной и патологической физиологии.

Полученные данные позволяют расширить представления о вовлеченности TAAR в регуляцию центральной нервной системы и основного обмена, перспективах воздействия на некоторые типы рецепторов, ожидаемые неблагоприятные и побочные эффекты.

Содержание, оформление и объем диссертации.

Диссертация Жукова И.С. представлена в классической манере и изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из общепотребляемых отделов: введения, обзора литературы, материалов и методов, глав собственных исследований, заключения, включающего обсуждение результатов, выводов, практических рекомендаций и списка

литературы, содержащего 147 источников. Работа проиллюстрирована 29 рисунками и 1 таблицей, которые подробно представляют и описывают полученный экспериментальный материал.

Во введении обоснован выбор темы исследования, продемонстрирована ее актуальность и научная новизна, практическое и теоретическое значение полученных результатов, определены цель и задачи исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы состоит из нескольких разделов, посвященных истории открытия TAAR рецепторов и их фармакологического потенциала. Обзор производит благоприятное впечатление об авторе как о широкоэрудированном специалисте, который глубоко проработал имеющиеся данные и четко представляет в начале исследования цель, задачи и перспективы исследования.

Материалы и методы исследования представлены подробной характеристикой всех методов экспериментального и лабораторного исследований, в которой подробно описан «рабочий инструмент» исследователя.

Результаты собственных исследований и их обсуждение являются кульминацией глубокой научной проработке темы исследования и демонстрируют значимые результаты, полученные в результате экспериментальных наблюдений и их аналитическую аранжировку.

В заключении суммированы полученные данные с сублимированными тезисными заключениями, которые венчают планомерный итог научно-исследовательской работы. Выводы полностью отражают поставленные в работе задачи и полученные результаты.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации.

Представленная диссертационная работа Жуков Ильи Сергеевича основана на результатах обследования достаточного по объему материала с использованием современных диагностических, лабораторных и

статистических методов анализа. Материал диссертации соответствует цели и задачам работы. Все научные положения, выводы и практические рекомендации четко аргументированы и обоснованы, что свидетельствует о сложившихся навыках автора к научному анализу и свободному владению материалом. Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе полученных результатов исследования, проведено их полноценное обсуждение. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, и соответствуют поставленным задачам. Достоверность методологической основы исследования подтверждается использованием современных клинико-диагностических подходов и технологий. Результаты диссертационных исследований отражены в 5 научных статьях в международных журналах, индексируемых системами WoS и/или Scopus. Оценивая работу в целом, следует подчеркнуть, что она обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью.

Значимость полученных результатов для практики.

Практическая и фундаментальная значимость полученных результатов не вызывает сомнений. Установленные в проведенном исследовании разноуровневые фенотипические проявления инактивации гена TAAR демонстрируют высокий фармакологический потенциал данной области исследований. Суммируя все вышеизложенное, можно считать выдвинутые научные положения в диссертационной работе Жукова Ильи Сергеевича обоснованными. При оценке работы хотелось бы отметить, что она интересна не только с научной точки зрения, но и имеет перспективное применение в практике. Анализируя научное исследование Жукова Ильи Сергеевича, следует отметить, что она заслуживает положительной оценки, написана на высоком научно-методологическом уровне, доступным литературным языком и хорошо иллюстрирована.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Имеются незначительные орфографические погрешности, которые не влияют на общее положительное впечатление о работе.

При этом в порядке научной дискуссии хотелось бы задать диссертанту как ученому, глубоко погруженному в прорабатываемую им тематику, несколько вопросов:

1. Какова известная к настоящему времени роль TAAR в регуляции эндокринной функции щитовидной железы?

2. Демонстрируют ли лекарственные средства, действующие на TAAR систему, иммуномодулирующие свойства?

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 № 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 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Начальник научно-исследовательского отдела
(медико-биологических исследований) НИЦ
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

доктор мед. наук _____

Глушаков Р.И.

Година Глебовна Р.И. доктор
П/Д-К М/С
М. А. ТЫШОВ

