

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 значительные достижения в области нейробиологии и генной инженерии, отмечается рост числа случаев нейродегенеративных заболеваний, которые ведут к частичному снижению трудоспособности, а порой даже к тяжелым формам инвалидности. Основной проблемой лечения данного вида заболеваний является отсутствие таргетной настройки нейромедиаторных систем без значительных побочных эффектов. Одним из перспективных направлений в области фармакологии является тема следовых аминов и рецепторов ассоциированных с ними (TAARs).

Уже более 50 лет исследователи из разных стран исследуют механизмы работы TAAR рецепторов. Еще в 1867 году Марчелли Нэнски под руководством Ивана Петровича Павлова открыл первый биогенный амин β – фенилэтиламин и сейчас эта тема вновь возродилась и способна революционно изменить фармакологические принципы коррекции таких заболеваний как: синдром дефицита внимания, болезнь Паркинсона, шизофрения, табачные и наркотические зависимости, метаболические нарушения и многие другие.

С этой точки диссертационная работа Жукова И.С. актуальна, потому что она позволяет не только оценить фенотипические различия грызунов с нокаутом генов TAAR, но и оценить фармакологический потенциал данной модели для будущих фармакологических исследований.

Научная новизна полученных результатов исследования. Научную новизну полученных результатов обуславливает ряд положений:

1) Впервые было показано влияние нокаута гена TAAR1 у мышей на микроструктуру груминга и агрессивное поведение;

2) Разработаны высокоэффективные методики оценки половой мотивации на мышах с нокаутом гена TAAR1;

3) Впервые было показано влияние нокаута 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;

4) Впервые было показано, что мыши с нокаутом гена TAAR1 демонстрируют незначительные изменения в процессах эритропоэза и других рутинных гематологических параметрах. Следовательно, отсутствие скрытых патологий в крови позволяет использовать модель с нокаутом гена TAAR1 как потенциальную фармакологическую мишень;

5) Впервые был протестирован агонист LK-00281 на толерантность к глюкозе и привел к задержке падения уровня глюкозы на 30-й минуте у мышей WT. Данный эксперимент подчёркивает роль TAAR1 рецептора и глюкозном обмене требуют дальнейших исследований;

6) Впервые было показано, что мыши с нокаутом гена TAAR5 обладают пониженной осмотической резистентностью эритроцитов по сравнению с контрольной группой. Данные результаты должны быть учтены при дальнейших фармакологических исследованиях рецептора TAAR5.

7) 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.

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.

Содержание, оформление и объем диссертации. Диссертация построена по классическому плану, изложена на 124 страницах компьютерного текста (без учета перевода), состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, включающего обсуждение результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 147 источников. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 1 таблицей, которые подробно представляют и описывают фактический материал. Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, излагает данные,

свидетельствующие о научной новизне и практической значимости работы, приводит положения, выносимые на защиту, а также данные об апробации работы. Поставленная автором цель - является характеристика гематологических, биохимических, поведенческих и нейрохимических особенностей фенотипа грызунов с нокаутом генов TAAR и оценка данных моделей в качестве потенциальной мишени для воздействия фармакологических средств. Обзор литературы состоит из нескольких разделов, посвященных истории открытия TAAR рецепторов и их фармакологического потенциала. Обзор написан хорошим литературным языком, автором продемонстрирована эрудиция и умение анализировать литературные данные. Вторая глава - «Материалы и методы исследования» - содержит подробную характеристику всех методов, в ней грамотно сформулированы критерии включения и исключения, дизайн исследования, подробно описаны методы проведенного клинического объективного и лабораторного обследования, методов статистической обработки полученных данных. В третьей главе описаны результаты собственных исследований и их обсуждение. Раздел «Заключение» написан традиционно и включает в себя суммирование полученных данных с подробными объяснениями и обсуждением. Выводы полностью отражают поставленные в работе задачи и полученные результаты.

Значимость полученных результатов для практики. Практическая и фундаментальная значимость полученных результатов не вызывает сомнений. Установленные в проведенном исследовании разноуровневые фенотипические проявления нокаута 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.

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.

Доктор медицинских наук профессор, профессор кафедры теории и организации физической культуры института физической культуры и спорта ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» 191186 г. Санкт-Петербург, набережная р. Мойки д.48, тел.



П.В. Родичкин

РГПУ им. А.И. ГЕРЦЕНА

подпись

П. В. Родичкин

удостоверяю *20* *05* 20*23* г.

Отдел кадров управления по работе с кадрами
и организационно-контрольному обеспечению



Ведущий документовед

отдела кадров

В.В. Рубинчик