

УТВЕРЖДАЮ
Декан медицинского факультета
Сарана А.М./
« 28 » августа 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Диссертация «Исследование рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, в качестве новых мишеней для лечения расстройств центральной нервной системы» выполнена Куварзиным Савелием Ростиславовичем в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». В период подготовки диссертации Куварзин Савелий Ростиславович обучался в аспирантуре медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет» по направлению подготовки 30.06.01 «Фундаментальная медицина» с 2019 по 2022 гг. Диплом об окончании аспирантуры АС № 01966. Научный руководитель – Гайнетдинов Рауль Радикович, кандидат медицинских наук, профессор СПбГУ.

Актуальность темы исследования.

В работе впервые фармакологически охарактеризован ряд синтезированных на базе СПбГУ соединений, обладающих свойствами агонистов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами первого подтипа. Рецепторы TAAR2 и TAAR6 исследованы в качестве потенциальных мишеней для нейробиологических лекарственных препаратов, модулирующих моноаминергические системы головного мозга.

Рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами, открыты более 20 лет назад, с тех пор основное внимание исследователей было сосредоточено на изучении первого подтипа рецепторов данного семейства, что в конечном итоге привело к разработке фармакологических препаратов, являющихся агонистами TAAR1. В настоящее время два таких препарата находятся в поздних стадиях клинических исследований. Эффективность экспериментальных препаратов в настоящий момент изучается при шизофрении, шизоаффективном расстройстве, большом депрессивном расстройстве, генерализованном тревожном расстройстве и болезни Паркинсона. Соответственно, разработка новых молекул, являющихся агонистами рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами первого подтипа, является актуальной задачей современной фармакологии и может являться ранним этапом внедрения таких препаратов в клиническую практику. Остальные рецепторы семейства оказались малоизученными, однако, недавние исследования свидетельствуют о их возможной роли в функционировании центральной нервной системы. Диссертационная работа отчасти заполняет этот пробел.

Обоснованность и достоверность результатов исследований определяется большим объемом проведенного исследования, осуществленного с использованием информационно-аналитического, медико-экономического и других видов анализа.

Адекватный дизайн проведенного исследования, корректная статистическая обработка полученных результатов, их четкое представление в виде обстоятельных описаний, рисунков и таблиц, а также достаточный анализ позволяют классифицировать результаты настоящей работы как достоверные, а положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации как обоснованные.

Диссертационную работу отличают высокое методологическое качество и строгий научный подход к изучению проблемы.

Выполненная работа соответствует паспорту специальности:

- 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология – «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований»

Научная новизна работы не вызывает сомнения, так как впервые в различных моделях охарактеризована группа соединений, являющихся агонистами рецепторов TAAR1. Также впервые предпринята попытка изучения функции рецепторов TAAR2 и TAAR6 с использованием животных с мутациями в этих генах. Впервые проведено хроматографическое исследование структур головного мозга данных животных, изучено их поведение и реакция на фармакологические препараты.

Личное участие автора в получении результатов

Исследования, описанные в диссертации, были выполнены автором во время работы в качестве младшего научного сотрудника Лаборатории нейробиологии и молекулярной фармакологии Института Трансляционной Биомедицины. Автор принимал непосредственное участие в работе, описанной в диссертации, а именно в разработке протоколов, проведении и статистическом анализе экспериментов, публикации, презентации и обсуждении полученных результатов. Автор также принимал участие в заборе образцов мозга и других тканей, выполнял генотипирование нескольких линий нокаутных животных, извлекал информацию из баз данных по экспрессии РНК, самостоятельно готовил растворы и выполнял инъекции/гважирование, термометрию, осуществлял постановку методик и настройку оборудования, а также участвовал в организационной части работы, описанной в диссертации.

Теоретическая и практическая значимость настоящей работы определяется полученными в ходе проведенных исследований результатами, имеющими практическую значимость как с позиции теоретической обоснованности, так и с позиции практической значимости работы. В результате исследования выявлено два новых, активных в различных *in vivo* моделях, соединения, обладающих агонизмом в отношении рецепторов TAAR1. Как сами вещества, так и их фармакофоры могут быть полезны для последующего внедрения агонистов TAAR1 в клиническую практику. Найденные изменения в поведении, нейрохимии и ответе на фармакологические препараты у нокаутных по гену TAAR2 и мутантных по гену TAAR6 животных могут являться теоретическим обоснованием использования данных рецепторов в качестве новых мишеней для фармакологических препаратов, воздействующих на центральную нервную систему.

Структура, содержание и оформление диссертации

Результаты исследования представлены на 113 странице печатного текста. Диссертация состоит из введения, аналитического обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, выводов, практических предложений и рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 166 отечественных и зарубежных источников.

Во введении раскрыта актуальность рассматриваемой проблемы, четко сформулированы цель и соответствующие задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, ясно описаны методология работы, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад автора в проведенное исследование, структура и объем работы.

Работа написана хорошим научным языком, представленные сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке диссертанта. В целом, работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром использованных современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты,

обладающие научной новизной, – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы - аргументированными.

Публикация материалов работы

По материалам диссертации опубликовано 9 научных статей в журналах, индексирующихся в WoS и/или Scopus и РИНЦ, 1 обзор в журнале, входящем в перечень ВАК. Основные положения и научные итоги диссертации были изложены в докладах на 5 научных конференциях, в том числе 4 международных: 26th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference —Stress and Behavior 16-19 мая 2019; 32nd ECNP Congress, 7–10 сентября 2019, Копенгаген, Дания; 33rd ECNP Congress Hybrid, Virtual, 12–15 сентября 2020; 34th ECNP Congress Hybrid, 2–5 Октября 2021, Лиссабон, Португалия; Актуальные проблемы трансляционной биомедицины – 2022, Ленинградская область, Россия, 25–26 июля 2022.

Диссертация прошла обсуждение на заседании кафедры Фармакологии 16 июня 2023 г. № 6. По итогам обсуждения принято следующее заключение:

По актуальности темы и решаемых задач; новизне полученных результатов; объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости, полноте их опубликования, перспективному вкладу в разработку новых методов лечения и сохранения здоровья человека, диссертационная работа «Исследование рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, в качестве новых мишеней для лечения расстройств центральной нервной системы» Куварзина Савелия Ростиславовича соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология» согласно номенклатуре научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 24.02.2021 № 118), соответствует требованиям, установленным пунктами 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. от 11.09.2021) и требованиям, установленным Приказом «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» от 19.11.2021 г. № 11181/1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Доктор биологических наук, профессор,
и.о. заведующего кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

К.В. Ленская

