

ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Куварзина Савелия Ростиславовича на тему: «Исследование рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, в качестве новых мишеней для лечения расстройств центральной нервной системы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Куварзина С.Р. посвящена исследованию новых мишеней для психотропных лекарственных средств, а также доклинической разработке фармакологических препаратов с новыми механизмами действия. Психофармакология является относительно молодой наукой, имеющей колоссальные достижения за последние полвека. В распоряжении современной медицины находится большое количество лекарственных средств различных групп, тем не менее, даже новейшие препараты не лишены таких недостатков как побочные эффекты и недостаточная эффективность. По этой причине разработка новых молекул по-прежнему является перспективным направлением в фармакологии и вызывает повышенный интерес учёных. На данный момент тематика, связанная с рецепторами, ассоциированными со следовыми аминами, активно изучается лабораториями по всему миру, несколько крупных фармакологических компаний совершают попытки продвинуть на рынок агонисты TAAR1 по ряду медицинских показаний, включающих такие распространённые расстройства как депрессия, генерализованное тревожное расстройство, деменция при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Лаборатория нейробиологии и молекулярной фармакологии Института Трансляционной Биомедицины изучает также другие рецепторы семейства, которые впоследствии могут стать потенциальными мишенями для лекарственных препаратов нового класса: часть этих исследований отражена в диссертационной работе Куварзина С.Р.

Новизна диссертационной работы и её теоретическая и практическая значимость

В работе представлены результаты *in vivo* тестирования синтезированных на базе Института химии Санкт-Петербургского государственного университета агониста рецепторов TAAR1 LK00764 и серии соединений с кодовыми названиями AP161-AP164, также показавших *in vitro* активность в отношении TAAR1. Все перечисленные соединения изучались впервые. Результаты проведённых исследований могут быть в дальнейшем использованы для синтеза новых более активных соединений, а также теоретически могут быть взяты в качестве начальной доклинической стадии для

дальнейшего использования данных соединений в клинической практике. Помимо этого в работе представлены результаты поведенческого тестирования животных, нокаутных по гену TAAR2 и мутантных по гену TAAR6, а также описывается биохимический анализ ряда структур головного мозга этих животных. В работе выявлены изменения как на биохимическом, так и на поведенческом уровне у перечисленных животных, что даёт основания предполагать наличие функций в центральной нервной системе у генов TAAR2 и TAAR6. Эти результаты могут помочь проведению более прицельных дальнейших исследований функций данных генов, а также открывают потенциальную возможность для разработки TAAR2 и TAAR6 в качестве мишеней для фармакологических препаратов, воздействующих на центральную нервную систему.

Общая характеристика работы. Оценка содержания работы, ее завершенности и оформления

Диссертация изложена по общепринятому плану и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований в каждом из разделов с результатами собственных экспериментальных исследований, заключение, выводы, список литературы и список использованных сокращений. Работа изложена на 113 страницах машинописного текста, содержит 91 рисунок и 3 таблицы. Разделы работы посвящены исследованию действия синтезированных в Институте химии СПбГУ TAAR1-агонистов в нескольких животных моделях, поведенческой характеристике животных, нокаутных по гену TAAR2, поведенческой характеристике животных, мутантных по гену TAAR6, а также нейрохимической характеристике вышеперечисленных линий животных. Представлены 3 основных положения, выносимых на защиту, автором дана оценка их достоверности, сведения о реализации работы и ее апробации. Также приведена характеристика личного вклада автора в полученные результаты, представлены сведения о структуре работы.

В конце работы приводятся 3 вывода. Они сформулированы конкретно, строго вытекают из представленного фактического материала, соответствуют поставленным целям и задачам. Принципиальных замечаний к тексту диссертации не возникло.

С учетом всего вышесказанного полагаю:

Содержание диссертации Куварзина Савелия Ростиславовича на тему: «Исследование рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, в качестве новых мишеней для лечения расстройств центральной нервной системы» соответствует специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология;

Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития фундаментальной и клинической фармакологии и состоящей в доклиническом исследовании психотропных лекарственных средств, влияющих на рецепторы следовых аминов, а также в поиске новых мишеней для воздействия на центральную нервную систему на моделях генно-модифицированных животных.

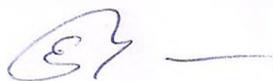
Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени кандидата наук соискателем ученой степени мною не установлено.

Диссертация соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, установленным приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» и рекомендована к защите в СПбГУ.

Председатель диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии

Санкт-Петербургского государственного университета



Бычков Е.Р.

08 февраля 2024 года