ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Ереско Сергея Олеговича на тему: «Нейрохимический и фармакологический анализ системы toll-подобных рецепторов головного мозга крыс при действии этанола», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационной работы. Для сохранения ментального здоровья важно поддерживать высокий уровень умственной активности и вести здоровый образ жизни, не употреблять психоактивные вещества, в частности, продукцию, содержащую этанол. Общеизвестно, что из-за чрезмерного употребления спиртных напитков может возникнуть алкогольная энцефалопатия – заболевание неврологического характера, сопровождающееся прогрессирующей гибелью клеток нервной системы с последующим нарушением функциональности центральной нервной системы (ЦНС) и инвалидизацией. Среди основных причин гибели клеток нервной системы в ответ на воздействие этанола рассматривается алкоголь-индуцированное нейровоспаление, которое, по крайней мере частично, запускается посредством TLR-зависимой сигнализации. Поэтому изучение динамики экспрессии генов системы toll-подобных рецепторов в ЦНС крыс в условиях хронической алкоголизации, отмены этанола, и на фоне фармакотерапии является актуальной медико-биологической проблемой, решение которой позволит снизить нагрузку на профильных специалистов.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

Научная новизна данного исследования определяется тем, что автором впервые показано влияние отмены алкоголизации, а не самой алкоголизации, на экспрессию генов системы TLR3/4/7 и генов провоспалительных цитокинов. Этот вывод имеет весомое практическое значение. Судя по данным, приведенным в диссертационной работе, при лечении алкоголизма

необходимо контролировать данные показатели и учитывать их значение при формировании тактики лечения. Автором впервые показано нейропротективное действие рифамицина и гинзенозидов, реализующееся за счет их действия на экспрессию «генов нейровоспаления» и систему toll-подобных рецепторов, следовательно, используя данные субстанции, можно регулировать измененную экспрессию генов в условиях отмены этанола. Теоретическая значимость работы определяется доказательством вовлеченности генов системы toll-подобных рецепторов в молекулярно-клеточные механизмы действия этанола на центральную нервную систему. Все вышесказанное свидетельствует о несомненной практической и теоретической значимости и ценности полученных результатов, их высокой востребованности как научным сообществом, так и практикующими врачами.

Степень обоснованности научных положений и выводов

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту соответствуют данным, представленным в работе. Экспериментальный материал диссертации базируется на выборке большого объема, выбор модельных объектов автором хорошо обоснован, методы тщательно описаны, план экспериментов соответствует задачам. Основу методологии составили адекватные методологические принципы. Все выявленные закономерности являются результатом корректного анализа данных с использованием методов математической статистики. По теме диссертационного исследования Ереско Сергеем Олеговичем опубликовано пять научных статей в журналах, индексируемых в библиографической базе данных Scopus.

Структура и оформление работы

Диссертационная работа С.О. Ереско построена по общепринятому плану и состоит из разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, описание собственных результатов, обсуждение полученных результатов, заключение, список литературы, включающий 178

источников, большинство из которых англоязычные. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, результаты проиллюстрированы 33 рисунками и 3 таблицами. Основные положения диссертации полностью отражены в 5 публикациях в журналах, входящих в базу данных Scopus.

Диссертационная работа в целом хорошо оформлена и отредактирована. К недостаткам следует отнести отсутствие выделенных в отдельный раздел выводов.

В разделе «Введение» обоснована актуальность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическая и научная значимость полученных результатов, приведены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор анализирует весь спектр данных, имеющихся по изучаемой проблеме. С.О. Ереско последовательно излагает материал, касающийся строения toll-подобных рецепторов, описывает сигнальные каскады, контролируемые данными рецепторами. Особое внимание, как и следовало ожидать, соискатель уделяет описанию данных, демонстрирующих вовлеченность toll-подобных рецепторов в патогенез алкоголизма. Далее автор рассматривает существующие на сегодняшний день подходы к коррекции этанол-индуцированных нейроиммунных нарушений и дает краткую справку по используемым в работе субстанциям.

В главе, посвященной описанию объектов, материалов и методов, представлено исчерпывающее описание экспериментальных моделей, схем экспериментов, приведено подробное описание методов анализа поведения животных, биохимических методик.

Раздел, посвященный описанию собственных результатов, разбит на пять подглав, в которых автор приводит доказательства того, что алкоголизация не вызывает нарушений экспрессии TLR3/4/7 в эмоциогенных структурах мозга крыс, а отмена этанола стимулирует резкий дисбаланс экспрессии генов TLR3/4/7 и провоспалительных цитокинов (IL-1β и CCL2). На странице 55 автор приводит диаграммы рассеяния, отражающие наличие

корреляционной связи между уровнем мРНК TLR3/4/7 и содержанием мРНК ИЛ-1 бета в гиппокампе. Хочу обратить внимание на диаграмму В и Г., поскольку высокое значение приведенного автором коэффициента корреляции может быть следствием бимодального распределения данных. Далее С.О. Ереско приводит доказательства того, что при длительной алкоголизации повышена экспрессия эндогенного активатора TLRs – секреторного белка Hmgb1 и изменено содержание микроРНК (miR-155, miR-let7b, miR-96, и miR-182) в эмоциогенных структурах мозга. Затем он приводит доказательства протективного действия рифампицина и гинзенозидов в отношении коррекции дисбаланса экспрессии генов системы toll-подобных рецепторов в прилежащем ядре и гиппокампе головного мозга крыс.

В главе «Обсуждение полученных результатов» С.О. Ереско представляет краткую характеристику работы, сопоставляет результаты собственных исследований с данными других авторов, подводит итоги проделанной работы, тем самым создается основа для формулирования положений, выносимых на защиту.

В главе «Заключение» приводится расширенное описание выводов по диссертационной работе.

По итогам ознакомления с диссертацией возникло несколько **вопросов**, которые не снижают ее ценности, обоснованности и значимости, а носят лишь уточняющий характер:

1. Почему при проведении корреляционного анализа для оценки тесноты связи вычисляли коэффициент детерминации, а не коэффициент корреляции? Чем можно объяснить явную бимодальность распределения данных, приведенных на рис. 16?
2. Каковы на Ваш взгляд отдаленные последствия развития нейровоспалительного процесса в гиппокампе крыс на фоне отмены этанола?

3. В работе использовали рифампицин в дозе 100 мг/кг. Чем обусловлен выбор данной дозы? К каким дополнительным эффектам может привести увеличение данной дозы? Не приведет ли применение данного препарата к подавлению продукции toll-рецепторов и нарушению клеточного иммунного ответа?

С учетом всего вышесказанного полагаю:

Содержание диссертации Ереско Сергея Олеговича на тему: «Нейрохимический и фармакологический анализ системы toll-подобных рецепторов головного мозга крыс при действии этанола», соответствует научной специальности 1.5.4. Биохимия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно, доказывается вовлеченность генов системы toll-подобных рецепторов в молекулярно-клеточные механизмы действия этанола на центральную нервную систему, что имеет существенное значение для развития медико-биологической отрасли знаний.

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

Диссертация соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата 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.

Член диссертационного совета:
Доктор биологических наук, заведующий Лабораторией нейрохимии Физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
Карпенко Марина Николаевна 18.11.2024г.

Подпись Карпенко М.Н. заверяю
Зам. директора по научной работе
Тапильская Н.И. 18.11.24