

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Кветного Игоря Моисеевича,
на диссертацию Ереско Сергея Олеговича
«Нейрохимический и фармакологический анализ системы toll-
подобных рецепторов головного мозга крыс при действии этанола»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по научным специальностям:

1.5.4. Биохимия,

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность диссертационного исследования.

Алкоголизм является глобальной социально-значимой проблемой для многих стран мира. В нашей стране в последние годы отмечалась динамика в снижении объёмов потребляемого алкоголя на душу населения, однако, по данным за 2023 год, сообщается о росте числа пациентов с диагностированной алкогольной зависимостью.

Эти изменения объясняются последствиями пандемии и социально-экономическими потрясениями, связанными с настоящим положением страны. Эти сведения еще раз повышают значимость той проблемы, в рамках которой выполнено диссертационное исследование.

Нервная ткань является одной из наиболее восприимчивых к поступлению этанола в организм по причине большого содержания в ней липидов и воды. Представляет интерес проведение исследований, направленных на нейрохимический анализ изменений, развивающихся в головном мозге при систематическом поступлении этанола в организм.

В последние годы особое внимание уделяется изучению изменений в нейроиммунных механизмах, развивающихся в головном мозге, при хроническом употреблении алкоголя.

Результаты исследований последних лет позволили сделать заключение, что хроническое поступление этанола приводит к повышению экспрессии

нескольких подтипов toll-подобных рецепторов (TLR3, TLR4, TLR7) в коре головного мозга и в исследованиях на культурах клеток, однако такой анализ не выполнялся среди различных структур головного мозга.

Также в мировой литературе отсутствуют работы по фармакологической коррекции этой системы.

Воздействие агонистов toll-подобных рецепторов запускает сходные с этанолом молекулярные пути передачи сигналов в клетках нервной ткани, которые ведут к повышению синтеза провоспалительных медиаторов, и, как следствие, к развитию нейровоспаления.

Таким образом, существует необходимость в проведении исследований, направленный на анализ системы toll-подобных рецепторов среди различных структур головного мозга, ассоциированных с развитием алкоголизма, а также при применении потенциальных фармакологических агентов, направленных на коррекцию изменений на молекулярном уровне.

Оценка научной новизны исследования.

Автором диссертационного исследования установлено, что длительная алкоголизация (1 месяц) не вызывает существенных нарушений экспрессии генов *Tlr3/4/7* в эмоциогенных структурах мозга крыс. В то же время, отмена этанола стимулирует резкий дисбаланс экспрессии генов *Tlr3/4/7* и генов провоспалительных цитокинов (*Il1 β* и *Ccl2*) на протяжении двух недель наблюдения.

Выявлена положительная корреляция между уровнем экспрессии генов *Tlr3/4/7* и уровнем экспрессии генов провоспалительных цитокинов *Il1 β* и *Ccl2*, что указывает на важную роль *Tlr3/4/7* в развитии нейровоспаления при хроническом потреблении этанола.

Получены сведения о том, что одним из механизмов нейровоспаления при длительной алкоголизации может быть повышение экспрессии эндогенного активатора HMGB1, уровень экспрессии гена которого также повышался в работе. В другой из возможных механизмов могут быть

вовлечены молекулы микроРНК (miR-155, miR-let7b, miR-96, и miR-182), уровень которых также изменялся при хронической алкоголизации.

У хронически алкоголизованных крыс, подвергнутых отмене этанола, рифампицин снижает экспрессию генов нейровоспаления и активирует гены противовоспалительных цитокинов Il10 и Il11 в прилежащем ядре головного мозга крыс; гинзенозиды корректируют дисбаланс экспрессии генов системы toll-подобных рецепторов в прилежащем ядре и гиппокампе головного мозга крыс.

Оценка достоверности и обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность результатов и основных выводов диссертационной работы Ереско Сергея Олеговича не вызывает сомнения. Диссертационная работа выполнена на современном научно-методологическом уровне. Автор тщательно проанализировал и обобщил достаточное количество отечественных и зарубежных литературных источников. Дизайн исследования соответствует поставленным цели и задачам, количество исследуемых случаев достаточно для обеспечения достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью отражают содержание диссертации.

Практические рекомендации имеют прикладное значение для оценки диагностического и прогностического значения исследуемой системы генов при длительной алкоголизации, отмене этанола и при фармакологической коррекции.

Обоснованность полученных результатов, основных положений, выносимых на защиту, а также выводов и практических рекомендаций подтверждается по итогам их сопоставления с данными других авторов, обсуждения на научных конференциях, внедрения в практику.

Выбранные методические подходы соответствуют поставленным цели и задачам диссертационного исследования и позволяют автору сформулировать основные научные положения и выводы, объективность и достоверность которых сомнений не вызывают.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала.

Вклад автора в выполнение диссертационного исследования является ведущим и значимым. Автор планировал и проводил эксперименты, самостоятельно анализировал полученные результаты, готовил публикации и самостоятельно писал текст диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикаций автора.

Диссертация имеет классическую структуру, представлена на 115 страницах машинописного текста, содержит 3 таблицы и 33 рисунка, оформлена в соответствии с современными требованиями, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 178 источников, в том числе 30 отечественных и 148 зарубежных.

Результаты диссертационной работы представлены на российских и международных конференциях и форумах. По теме диссертации, опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей входят в базу Scopus, 3 – статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору 2 вопроса:

1. Как Вы считаете, какое функциональное значение заключается в проявлении тех реакций со стороны системы toll-подобных рецепторов,

которые Вы наблюдаете в своей работе в период отмены хронического воздействия этанола?

2. Считаете ли Вы, что использование фармакологических субстанций для воздействия на данную систему может решать отчасти проблему патогенеза алкоголизма и если это так, то, какие молекулярные мишени на Ваш взгляд заслуживают внимания в первую очередь, исходя из полученных Вами данных?

Эти вопросы и ответы автора на них составляют предмет дискуссии и никоим образом не снижают общей положительной оценки работы.

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 научным специальностям: 1.5.4. Биохимия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертационная работа Ереско Сергея Олеговича является самостоятельным завершённым научным исследованием, выполненным на современном методологическом уровне, в котором получены важные научно-практические результаты, позволяющие оптимизировать диагностику и оценку прогноза хронического воздействия алкоголя.

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

Диссертация рекомендована к защите в СПбГУ и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, установленными приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а ее автор Ереско Сергей Олегович достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по

научным специальностям: 1.5.4. Биохимия, 3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология.

Член диссертационного совета -
профессор кафедры патологии
Медицинского института
Санкт-Петербургского государственного
университета, заместитель директора
по направлению «фундаментальная медицина»
ФГБУ «Санкт-Петербургский
НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор



Кветной Игорь Моисеевич

11.11.2024