

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета доктора медицинских наук профессора
ШАБАНОВА Петра Дмитриевича
на диссертацию **Куварзина Савелия Ростиславовича** на тему
«Исследование рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, в
качестве новых мишеней для лечения расстройств центральной нервной
системы», представленную к публичной защите
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Поиск новых фармакологических мишеней для лечения заболеваний центральной нервной системы традиционно составляет важное направление в экспериментальной и клинической нейропсихофармакологии. Одной из таких мишеней рассматриваются рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами (TAAR), которые стали активно изучаться в начале XXI века. Их описано не менее 9 подтипов, внимание исследователей в этом отношении разделилось: больше внимания уделяется TAAR1, 2, 5 и 6, которые потенциально рассматриваются в качестве антиаддиктивных, антипсихотических, анксиолитических и антидепрессивных средств. Именно из этих посылок исходит автор работы, сосредоточив свое внимание на изучении TAAR1, 2 и 6 методом фармакологического анализа с использованием технологии нокаута генов. Диссертационное исследование С.Р. Куварзина фундаментально по сути и направлено на практическое внедрение полученных результатов. Автор поднимает целый новый пласт идей, уточняет методы их реализации, проводит анализ фармакологических возможностей, наконец, формулирует оригинальный подход к изучению TAAR1, 2 и 6 с помощью нокаута генов.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта было изучение профиля фармакологической активности TAAR1-агонистов, синтезированных в Институте химии СПбГУ, на различных крысиных и мышиных моделях и роли генов TAAR2 и TAAR6 в регуляции поведения и физиологии. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 8). Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных экспериментальных фармакологических, биохимических и молекулярно-биологических (генно-инженерных) методов исследования. Постановка цели и задач работы понятны, конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны цели и задачам диссертации.

Значительный объем данных, их статистическая обработка, компоновка и дизайн работы, представление и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы вполне обоснованными.

Заключение и выводы показывают, что основные цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

В процессе исследований диссертантом был выявлен ряд важных закономерностей и находок. Так, в работе убедительно доказано, что агонисты TAAR1 рецепторов LK00764 и AP163 можно рассматривать как потенциальные средства коррекции заболеваний головного мозга. Интересны доводы диссертанта, что TAAR6 может рассматриваться как потенциальная мишень для создания нейротропных препаратов, модулирующих серотонинергическую систему, а TAAR2 – дофаминергическую систему.

Результаты исследований репрезентативны, объемны, корректно обработаны и представлены и, безусловно, не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный большой объем экспериментальных данных (исследования выполнены на мышах самцах и самках линии Swiss, крысах Вистар, в том числе с нокаутом генов, кодирующих транспортер дофамина, генов, кодирующих TAAR2 и TAAR6) с использованием современных экспериментальных поведенческих, фармакологических и биохимических методов, включая корректную статистическую обработку полученных данных, четкое представление материалов диссертации в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна

Диссертант описывает в работе оригинальные данные по выявлению психотропной активности у потенциальных агонистов TAAR1 – AP163 и LK00764, в частности, антипсихотических, антиманиакальных и анксиолитических свойств. На моделях животных с нокаутом гена TAAR2 и животных с мутацией в гене TAAR6 выявлено их участие в регуляции двигательной активности (TAAR2) и тревожности (TAAR6).

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области экспериментальной фармакологии и медицинской науки в целом.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Теоретическое и научно-практическое значение рецензируемой работы состоит в выявлении двух новых, активных *in vivo* соединений, AP163 и LK00764, обладающих агонизмом в отношении TAAR1. Оба вещества показали антипсихотическую и транквилизирующую активность в животных моделях. Это дает основание рассматривать их в качестве потенциальных психотропных средств с оригинальным механизмом действия. Кроме того, автор внес научный вклад в изучение TAAR2 и TAAR6 рецепторов, доказав их участие в регуляции двигательной активности и тревожности.

Полученные данные получили всестороннюю апробацию, опубликованы в центральной печати, 9 из 10 статей опубликованы в журналах, входящих в международные базы цитирования Web of Sciences и Scopus.

Представленные в диссертации данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для базисной и клинической фармакологии, неврологии и психиатрии.

Результаты исследований С.Р. Куварзина могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. В.В. Закусова (Москва), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения и Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 112 страницах машинописи, иллюстрирована 91 рисунком и 3 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК. Диссертация включает введение (С.4-7), обзор литературы (С.8-26), 5 глав исследования (главы 3-7, С.27-95) с описанием материалов и методов, главу обсуждения результатов исследований (С.96-100), заключение (С.101), выводы (С.101), благодарности (С.102), список использованной литературы (С.103-111), перечень сокращений (С.112),. Литературный указатель содержит 166 ссылок (в основном иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Статистика

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

Выводы

Диссертация содержит 3 вывода. Все выводы обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые замечания и следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В обзоре литературы автор ссылается на практические разработки лекарственных препаратов класса антипсихотиков улоторонта и ралмиторонта, проходящих клиническую апробацию. У обоих препаратов имеется дофаминергический компонент действия. Вопрос: как взаимодействуют TAAR с рецепторами дофамина? Это колокализация, димерные (гетеромерные) конструкции? Может быть TAAR расположены на каких-либо избранных участках эмоциогенных дофаминергических структур мозга (вентральная тегментальная область, черная субстанция, амигдала, N. accumbens и т.д.) Просьба пояснить более детально, может быть дать схему.

2. Как дифференцировать функции мажорных нейротрансмиттеров (дофамин, серотонин) от минорных, например, TAAR2 и TAAR6? И можно ли вычлнить собственно эффект (функцию) этих минорных рецепторов отдельно?

3. Что известно о токсичности новых агонистов TAAR, рассматриваемых в работе?

4. Какие автор видит способы изучения TAAR1, TAAR2 и TAAR6, кроме нокаута генов?

5. Имеются небольшие замечания по оформлению диссертации, некоторые неточности, опечатки, неправильно расставленные знаки препинания. Однако это встречается у большинства диссертантов и не влияет на восприятие работы как научного квалификационного труда.

Говоря в целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

С учетом всего вышеизложенного 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 завершенной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области экспериментальной фармакологии, состоящей в обосновании возможностей потенциального применения лигандов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, в медицинской практике, что имеет большое значение для экспериментальной и клинической фармакологии, неврологии, психиатрии и медицинской науки в целом.

Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени кандидата медицинских 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.

Член диссертационного совета:

Профессор кафедры фундаментальных проблем
медицины и медицинских технологий
Санкт-Петербургского государственного университета
доктор медицинских наук профессор
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)



Петр Дмитриевич ШАБАНОВ
тел. 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru
Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., 7-9

«09» февраля 2024 года