

## ОТЗЫВ

Члена 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 диссертации**

Диссертационная работа Куварзина С.Р. «Исследование рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, в качестве новых мишеней для лечения расстройств центральной нервной системы» посвящена разработке нейрпсихотропных препаратов с новыми механизмами действия, что является актуальной задачей современной фармакологии. Рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами (TAAR), были открыты в самом начале XXI века. Ранее считалось, что все TAAR, за исключением рецепторов 1-го подтипа, играют преимущественно обонятельную роль. Зато в отношении TAAR1 активно изучаются соединения, обладающие агонистической активностью, в качестве антиаддиктивных, антипсихотических, анксиолитических и антидепрессивных средств. Разработка новых агонистов TAAR1 является одним из перспективных направлений в современной фармакологии. Это подтверждается тем, что на данный момент на поздних стадиях клинических исследований находятся два TAAR1-агониста: улотаронт от компании Sunovion (США) и ралмитаронт от компании Hoffmann-La Roche (Швейцария). Функции остальных рецепторов семейства TAAR остаются малоизученными, хотя недавно появились данные об их локализации в центральной нервной системе и в различных внутренних органах. В частности отмечено наличие изменений в поведении и физиологии у животных, нокаутных по гену TAAR5. Исследование физиологического значения активации других подтипов TAAR в ЦНС может стать такой же фундаментальной базой, какой в своё время стало исследование рецепторов к другим моноаминам для разработки новых препаратов, которые могут не только не уступать имеющимся на данный момент фармакологическим препаратам, но и иметь перед ними даже определенные преимущества. Поэтому актуальность темы диссертации С.Р. Куварзина несомненна.

### **Научная новизна и практическая ценность результатов диссертационного исследования**

В диссертации С.Р. Куварзина впервые выявлены 2 новых агониста TAAR1, которые показали эффективность в *in vivo* моделях шизофрении и мании. У LK00764 также были обнаружены потенциальные анксиолитические свойства. Впервые получены данные о

влиянии нокаута гена TAAR2 на двигательную активность животных. При исследовании влияния LK00764 на поведение было обнаружено, что при остром интраперитонеальном введении в дозе 10 мг/кг действие препарата может быть описано как седативное, снижающее преимущественно двигательную и исследовательскую активность животных. Также при остром введении была обнаружена способность LK00764 дозозависимо снижать проявления стресс-индуцированной гипертермии, что может являться предиктором анксиолитического эффекта препарата. В результате хроматографического исследования выявлено повышение уровня дофамина в стриатуме нокаутных животных, что может быть одной из причин наблюдаемых изменений. Повышение количества дофамина может быть как проявлением повышения количества дофаминергических нейронов, так и снижения экспрессии фермента моноаминоксидазы-Б, что было обнаружено при исследовании TAAR2-нокаутов. На поведенческом уровне также выявлено снижение времени иммобилизации в тесте вынужденного плавания, что совместно с повышением локомоторной активности может быть проявлением повышенного дофаминового сигналинга. TAAR6-мутантные мыши демонстрируют повышение времени, проведенного в открытых лучах и центральной зоне приподнятого крестообразного лабиринта. Данные показатели интерпретируются как снижение тревожного поведения. В результате исследования гипотермического воздействия агониста 5HT1A рецепторов 8-ОН-DPAT было выявлено усиление гипотермического эффекта препарата у мутантных по гену TAAR6 мышей, что свидетельствует об определенных изменениях в серотониновом сигналинге и функционировании серотониновых рецепторов 1А подтипа.

### **Недостатки и спорные положения работы.**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Тем не менее, хотелось, чтобы автором в будущих исследованиях была учтена следующая методическая рекомендация: При оценке поведенческой активности в тесте приподнятый крестообразный лабиринт, было бы полезно использовать предложенный Cohen индекс тревожности, в котором кроме времени пребывания в рукавах лабиринта учитывается и количество заходов в них. К сожалению, автором не был рассчитан метаболический индекс серотонина. В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. С чем связано снижение концентрации дофамина в гиппокампе TAAR2 нокаутных животных?
2. В чем преимущества применяемых Вами агонистов TAAR1 по сравнению с препаратами улотаронтом и ралмитаронтом?

3. Вами помимо концентрации дофамина, также вычислялись его метаболические индексы, т.е. соотношение этого моноамина с DOPAC и HVA. Как могут быть связаны эти метаболические индексы дофамина с его обратным захватом?
4. Рассматриваете ли Вы перспективу использование данных агонистов для коррекции ПТСР?

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 соответствующей отрасли знаний, либо изложены новые научно обоснованные технические, технологические или иные решения и разработки, имеющие существенное значение для развития страны.

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.

Член диссертационного совета

Доктор биологических наук,  
профессор, заведующий лабораторией  
перспективных исследований  
молекулярных механизмов стресса

Южно-Уральского государственного университета

Цейликман В.Э.

15.02.2024



Подпись Цейликман В.Э. удостоверяю  
начальник управления  
работе с кадрами Н.С. Минакова