

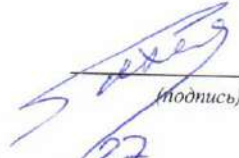
УТВЕРЖДАЮ

Декан Биологического факультета СПбГУ

доктор биологических наук, профессор

академик РАН

И.А.Тихонович


(подпись)

И.А.Тихонович
(инициалы, фамилия)

«27» июня 2024



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

кафедры биохимии

Санкт-Петербургского государственного университета

(протокол №5 от 17 июня 2024 года)

По итогам рассмотрения и обсуждения

Диссертации Ереско Сергея Олеговича

(ф.и.о. соискателя ученой степени)

представленной на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

по теме «Нейрохимический и фармакологический анализ системы toll-подобных рецепторов головного мозга крыс при действии этанола»

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

и выполненной в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

а также представленных соискателем научных публикаций, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, приняты следующие решения, замечания и рекомендации:

Целью рассматриваемой диссертационной работы являлось изучение динамики экспрессии генов системы Toll-подобных рецепторов в различных структурах головного мозга крыс в условиях хронической алкоголизации, отмены этанола, и на фоне фармакотерапии.

Актуальность работы связана с необходимостью тщательного анализа изменений в нейроиммунных механизмах, которые реализуются в нервной ткани среди различных отделов головного мозга при хроническом поступлении этанола в организм. Результаты исследований последних лет позволили сделать заключение, что поступление этанола приводит к повышению активности генов некоторых подтипов Toll-подобных рецепторов в головном мозге, а также к повышению экспрессии генов их эндогенных агонистов. Активация Toll-подобных рецепторов с помощью специфических агонистов служит сигналом для запуска внутриклеточных каскадов реакций, которые приводят к активации системы врожденного иммунитета, что, в свою очередь, служит причиной развития нейровоспалительного процесса в ЦНС, результатом чего может быть повышенный уровень нейротоксичности с последующей гибелью нейронов и клеток нейроглии в головном мозге. Изучение механизмов активации воспалительного процесса посредством TLR-зависимой сигнализации может открыть новые мишени для фармакологического воздействия, которое может быть использовано в комплексной терапии алкоголизма, а также для профилактики развития тяжёлых форм алкогольной энцефалопатии.

Рассматриваемая работа обладает научной новизной. Впервые был выполнен анализ экспрессии генов системы Toll-подобных рецепторов в различных структурах головного мозга у длительно алкоголизированных крыс, а также на разных сроках отмены длительного воздействия этанола. Результаты исследования показали, что уровень экспрессии гена *Tlr3* не был подвержен изменениям в большинстве исследованных структур мозга (стриатум, прилежащее ядро, миндалевидное тело, энторинальная кора), за исключением небольшого снижения в гиппокампе, экспрессия генов *Tlr4* и *Tlr7* не была изменена ни в одной из исследованных структур головного мозга. Однако были получены сведения о наличии разнонаправленных изменений в экспрессии генов *Tlr3*, *Tlr4* и *Tlr7* при отмене длительного воздействия этанола на разных сроках. Оценка уровня экспрессии других генов из системы toll-подобных рецепторов (гены адаптерных белков, транскрипционных факторов, про- и противовоспалительных цитокинов) также показала наличие изменений в исследованных структурах мозга крыс как в группах длительного воздействия этанола, так и при отмене этанола на разных сроках. Оригинальным в работе является фармакологический подход, направленный на коррекцию изменённых молекулярных механизмов длительным воздействием этанола в таких структурах головного мозга как гиппокамп и прилежащее ядро. Данные структуры мозга являются наиболее подверженными различным изменениям при длительном воздействии этанола. Существуют предположения, что изменения в данных структурах могут быть ключевыми при формировании алкогольной зависимости. Результаты исследования показали, что гинзенозиды женьшеня и рифампицин обладают эффектом, направленным на восстановление уровня экспрессии ряда генов из системы toll-подобных рецепторов.

Теоретическая значимость работы определяется доказательством вовлеченности генов системы Toll-подобных рецепторов в патогенетические молекулярные механизмы, которые развиваются при длительном воздействии этанола и при отмене этанола в ряде двигательных и эмоциогенных структур головного мозга, таких как стриятум, прилежащее ядро, гиппокамп, миндалевидное тело, энторинальная кора. В работе показано, что разные структуры головного мозга реагируют

разнонаправленно на длительное поступление этанола в организм, а также на отмену хронического воздействия этанола. В работе были получены сведения о способности гинзенозидов женьшеня и антибиотика рифампицина вносить изменения в экспрессию генов TLR-системы, что еще раз указывает на то, что известный иммуномодулирующий эффект этих соединений может быть опосредован их влиянием на молекулярные механизмы системы врожденного иммунитета, в том числе на систему toll-подобных рецепторов.

Практическая значимость работы вытекает из понимания того, что полученные данные об изменении экспрессии генов TLR-системы вскрывают один из молекулярных патогенетических путей, которые развиваются в исследованных структурах головного мозга, которые являются ключевыми в механизмах развития алкоголизма, что создает предпосылки для использования данных путей в качестве фармакологических мишеней для коррекции существующих изменений. Другим практическим результатом работы является и то, что используемые в работе фармакологические субстанции, такие как гинзенозиды женьшеня и антибиотик рифампицин, обладают корректирующим эффектом в отношении изменённой экспрессии генов системы Toll-подобных рецепторов. Таким образом, полученные результаты в работе открывают новые возможности для изучения путей фармакологической коррекции наблюдаемых изменений в исследованных структурах головного мозга при длительном воздействии этанола посредством воздействия на систему toll-подобных рецепторов.

Нарушения со стороны Ереско Сергея Олеговича

ФИО соискателя

п. 11 Приказа СПбГУ от «19» ноября 2021 г. №11181/1

не выявлены

не выявлены, выявлены

и Приказа СПбГУ от 03.07.2023 № 9287/1

не выявлены

не выявлены, выявлены

Все основные выносимые на защиту научные материалы диссертации опубликованы в предложенных соискателем статьях.

Коллектив сотрудников кафедры биохимии

наименование подразделения

рекомендовал

рекомендовал / не рекомендовал / рекомендовал при условии устранения замечаний

диссертацию Ереско Сергея Олеговича

фио соискателя

по теме «Нейрохимический и фармакологический анализ системы toll-подобных рецепторов головного мозга крыс при действии этанола»

тема диссертации

к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук

ученая степень

по научным специальностям 1.5.4. Биохимия; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

шифр и наименование научной специальности (научных специальностей)

При проведении голосования коллектива сотрудников подразделения (протокол заседания № 5 от 17.06.2024 г.) в количестве 8 человек, участвовавших в заседании из 12 человек штатного состава:

Проголосовали «за»: 8,

«против»: 0,

«воздержались»: 0.

Подписал:

и.о. заведующего кафедрой

(должность)

кафедра биохимии

Санкт-Петербургского государственного университета

(наименование структурного подразделения)

д.б.н.

(ученая степень)

член-корреспондент РАН

(ученое звание)

(подпись)

Шамова Ольга Валерьевна

25.06.2024

Расшифровка подписи, дата



08.07.2024