

## **Отзыв**

официального оппонента, доктора биологических наук Ордян Натальи Эдуардовны на диссертацию Михайловой Елена Викторовны «Меланокортиновая и серотониновая системы гипоталамуса и среднего мозга в норме и при метаболическом синдроме у мышей и крыс», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01-физиология и 03.01.04-биохимия

### **Актуальность заявленной темы.**

Диссертационное исследование Михайловой Е.В. посвящено актуальной медико-биологической проблеме, связанной с изучением взаимодействия меланокортиновой и серотониновой систем мозга в норме и при развитии метаболического синдрома (МС). При МС наблюдается дисбаланс функционирования гормональных систем организма и сигнальных систем мозга, в частности, серотониновой и меланокортиновой систем. Вопрос о том, как в течение развития МС изменяется активность функционирования меланокортиновой и серотониновой систем, каким образом они взаимодействуют, изучен недостаточно. В связи с этим цель исследования Михайловой Е.В, заключающуюся в изучении молекулярных основ, обеспечивающих взаимосвязи между меланокортиновой и серотониновой системами мозга в норме и при метаболических расстройствах различной этиологии, следует признать актуальной.

### **Научная новизна диссертационного исследования.**

В результате исследований, выполненных Михайловой Е.В., получены данные, обладающие несомненной научной новизной, а именно:

1. Показано, что прямое функциональное взаимодействие меланокортиновой и серотониновой систем определяется экспрессией в POMC-нейронах рецепторов серотонина, а в серотонинергических нейронах - меланокортиновых рецепторов.
2. Выявлено, что меланокортиновый рецептор 1 типа вовлечен в регуляцию различных нейронов мозга, а экспрессия этого типа рецепторов в самих

РОМС-нейронах свидетельствует о его функции как ауторецептора, которая может активироваться при ожирении.

3. Обнаружено, что развитие ожирения различной этиологии сопровождается дисфункцией как меланокортинового сигналинга в серотонинергических нейронах, так и серотонинового сигналинга в РОМС-нейронах.

4. Установлено, что уровень экспрессии в серотонинергических нейронах триптофангидроксилазы-2 – скорость-лимитирующего фермента биосинтеза серотонина, зависит от типа ожирения.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Полученные Михайловой Е.В. научные данные и сделанные на их основании выводы имеют теоретическое и практическое значение, поскольку расширяют фундаментальные представления об источниках биосинтеза серотонина в структурах мозга в норме и при патологиях, связанных с развитием метаболических расстройств, а также роли меланокортиновой системы в регуляции функциональной активности серотонинергических нейронов ядер шва и компенсаторных путей, обеспечивающих баланс серотонина при дисфункции серотонинергических нейронов среднего мозга. Полученные данные могут учитываться при разработке подходов для фармакокоррекции метаболических расстройств различной этиологии.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Экспериментальные данные, лежащие в основе диссертационного исследования Михайловой Е.В., получены на достаточном объеме экспериментальных животных, адекватными методами исследования, грамотно статистически обработаны. На основании полученных данных сделано 6 обоснованных выводов. Детальное знакомство с рукописью позволяет говорить о высокой степени обоснованности и достоверности представленных в диссертации материалов.

### **Характеристика содержания диссертации.**

Диссертация изложена на 146 стр., состоит из Введения и 3 Глав: Обзор Литературы, Материалы и методы, Результаты и их обсуждение. Завершается диссертационная работа Заключением, 6 выводами и Списком литературы, который содержит 329 источника. Работа иллюстрирована 56 рисунками (диаграммы и микрофотографии) и 8 Таблицами.

Во введении автор определяет актуальность темы исследования и степень ее разработанности, формулирует цель и задачи исследования, новизну полученных результатов, их научно-практическую значимость, приводит положения, выносимые на защиту, формы апробации результатов работы, а также указывает свой личный вклад в выполненные исследования.

В Главе 1 «Обзор литературы» автор приводит подробную характеристику меланокортиновой и серотониновой систем мозга, описывает их рецепторы, а также дает имеющиеся в настоящий момент данные о взаимодействии меланокортиновой и серотониновой системах мозга, в том числе и при МС, что логично подводит к необходимости решения поставленных в диссертационном исследовании задач.

Глава 2 содержит описание материалов и методов, использованных для проведения диссертационного исследования. Дается подробная характеристика экспериментальных животных и экспериментальных моделей, детально описываются использованные методы исследования. Следует подчеркнуть высокий методический уровень проведенного исследования, использованный автором арсенал современных биохимических и молекулярных методов. Примененные методы адекватны поставленным задачам и позволили автору получить результаты, являющиеся новыми и позволяющие дать комплексную оценку меланокортиновой и серотониновой систем мозга в норме и при МС.

Глава 3 содержит описание результатов исследования и их обсуждение. Результаты работы очень подробно и логично описаны, хорошо проиллюстрированы наглядными диаграммами, таблицами и

микрофотографиями высокого качества. Обсуждение полученных результатов проведено по мере их изложения с привлечением данных современной мировой литературы.

В Заключении автор подводит итог проделанной работы. Выводы, которых 6, полностью соответствуют полученным данным.

Следует отметить прекрасное оформление диссертационной работы и сам текст диссертации, написанный лаконичным научным языком. Наличие отдельных стилистических погрешностей не снижают высокую оценку качества диссертационной работы Михайловой Е.В.

**Освещение диссертации в научной печати.** Данные диссертационного исследования Михайловой Е.В. полностью опубликованы в открытой печати и хорошо известны научной общественности, поскольку неоднократно докладывались на Международных и Всероссийских научных форумах. По материалам диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых журналах, входящих в список ВАК Минобрнауки РФ. 12 работ опубликовано в материалах научных конференций и иных изданиях.

**Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации.** Анализ содержания автореферата показывает, что он соответствует содержанию диссертации и полностью отражает ее теоретические и практические положения.

#### **Вопросы и замечания.**

Существенных замечаний к тексту диссертации не имею.

Возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Вы изучали изменения в дорзальном ядре шва. Проводили ли вы исследования медианного ядра шва, ведь известно, что проекции от этого ядра также приходят в гипоталамус?
2. При исследовании серотонинергических нейронов дорзального ядра шва у мышей ДИО в течение 16 недель было выявлено увеличение в них уровня фосфорилированной по серину-19 триптофангидроксилазы 2, в отличие от мышей Agouti yellow с меланокортиновой формой

ожирения. Как вы полагаете, какие внутриклеточные пути могут быть задействованы в регуляции активности этой формы фермента биосинтеза серотонина при ДИО? Известно ли что-нибудь об изменении содержания других фосфорилированных форм триптофангидроксилазы 2 в этих структурах мозга при диетиндуцированном ожирении?

3. Почему активность Akt-киназы оценивали исключительно по фосфорилированию фермента по серину-473, в то время как важную роль в активации фермента также играет фосфорилирование по треонину-308? Как степень фосфорилирования Akt-киназы соответствовала экспрессии этого фермента в гипоталамических структурах, проводились ли такие измерения?

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней».** Диссертационная работа Михайловой Елены Викторовны на тему «Меланокортиновая и серотониновая системы гипоталамуса и среднего мозга в норме и при метаболическом синдроме у мышей и крыс» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной научной проблемы – выявлению структурных и нейрохимических основ взаимовлияния мелатониновой и серотониновой систем мозга в норме и при метаболическом синдроме различной этиологии.

По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ № 335 от

21.04.2016 г., предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор достойна присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01-физиология и 03.01.04-биохимия.

Заведующий лабораторией нейроэндокринологии,  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук»,  
доктор биологических наук (специальность 03.03.01-физиология)

26 января 2021 г.

Ордян Наталья Эдуардовна

199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова д.6. Тел. (812)328-07-01 (доб. 105).  
e-mail: [neo@infran.ru](mailto:neo@infran.ru)

