

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научно-
исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент
Д.В.Бутнару**



10. 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической значимости диссертации Шагиахметова Фариды Шамилевича «Нарушение экспрессии генов опиоидной системы мозга в патогенезе экспериментальной алкогольной зависимости», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Актуальность темы исследования, ее связь с планами медицинских отраслей науки и народного хозяйства.

Алкогольная зависимость представляет собой одну из актуальнейших медико-социальных проблем современности. По данным ВОЗ, в мире ежегодно погибает 2,3 млн человек по причинам, связанным с употреблением алкоголя, что соответствует 3,8% от общей смертности (Кошкина с соавт., 2019, 2020). Несмотря на отдельные положительные моменты, проявившиеся в последние 5 лет в нашей стране, общие тенденции распространения алкоголизма не свидетельствуют о переломе в алкогольной ситуации. Актуальность исследования обусловлена, прежде всего, не только значительной распространенностью алкоголизма, но также отсутствием в

настоящее время завершённой концепции его патогенеза, которая могла бы послужить базой для разработки эффективных методов лечения и профилактики заболевания, остающегося в сущности, неизлечимым и сегодня.

Особенностью нового подхода к изучению проблемы патогенеза алкогольной зависимости явилось изучение роли модуляторных опиоидергических механизмов регуляции функции дофаминовой системы, играющей ключевую роль в механизмах развития алкогольной зависимости. Понимание молекулярно-генетических механизмов формирования алкогольной зависимости на ранних этапах ее развития представляет несомненный интерес, позволяя выявить новые фармакологические мишени для разработки эффективных средств ее профилактики и лечения.

Именно этому актуальному подходу и посвящена настоящая диссертация. С этой точки зрения результаты исследования Шагиахметова Ф.Ш. являются важными и ценными для понимания роли всех звеньев опиоидергической системы в регуляции дофаминергической мезолимбической системы головного мозга на ранних этапах формирования алкогольной зависимости, которые в дальнейшем могут быть использованы для поиска новых эффективных средств борьбы с алкоголизмом.

Диссертационная работа Шагиахметова Ф.Ш. выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования, полученных в нем результатов, выводов и рекомендации, сформулированные в диссертации.

В работе Шагиахметова Ф.Ш. впервые показана роль динорфин/каппа-рецепторной и ноцицептиновой систем в развитии предпочтения к алкоголю. Выявлена связь между низким уровнем экспрессии генов каппа- (KOP) и ноцицептиновых (NOP) рецепторов, их эндогенных лигандов и увеличением добровольного потребления алкоголя, формирующегося в условиях свободного выбора. Анализ экспрессии генов мю- (MOP) и дельта- (DOP) опиоидных рецепторов не выявил существенных различий между животными с растущим и стабильно низким уровнем алкогольного предпочтения.

Шагиахметовым Ф.Ш. описаны новые сопряженные механизмы нарушений опиоидергической регуляции в мозге животных с растущим потреблением алкоголя, связанные с выраженным снижением уровня экспрессии гена дофаминового D1 рецептора в стриатуме и повышением экспрессии гена кортикотропин-релизинг-фактора (CRF) в миндалине.

На основе полученных результатов Шагиахметовым Ф.Ш. впервые высказано предположение, что низкий уровень экспрессии генов KOR и NOP рецепторов и их эндогенных лигандов может являться одним из важных патогенетических факторов, определяющих рост добровольного потребления алкоголя.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации.

Полученный с применением современных методов фактический материал отвечает поставленной цели и задачам исследования, подтверждает основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В соответствии с поставленными в работе целью и задачами автором проведена комплексная сравнительная оценка уровня экспрессии генов, кодирующих опиоидные рецепторы и их эндогенные лиганды у животных со стабильно низким и растущим уровнем предпочтения алкоголя, формирующимся в условиях свободного выбора.

Результаты собственного исследования сопоставлены с международными и отечественными данными по данной проблеме с целью выявления новых мишеней для разработки высокоэффективных лекарственных средств лечения алкогольной зависимости.

Выбор автором темы работы, ее цели и задач, методов исследования, формулировка ее основных положений обоснованы результатами анализа современных данных отечественной и зарубежной литературы.

Выводы, теоретические положения и практические результаты диссертации Шагиахметова Ф.Ш. базируются на достаточном объеме проведенных экспериментов.

Результаты работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях с участием ведущих специалистов в области патофизиологии и экспериментальной наркологии.

В работе использованы современные методы статистической обработки данных с использованием пакета программ «Statistica 8.0» («Statsoft», США). Были использованы критерий Колмогорова-Смирнова, двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) для повторных измерений с последующим апостериорным (post-hoc) анализом. Для оценки

межгрупповых различий уровня мРНК использовали t-критерий Стьюдента. Для выявления статистической взаимосвязи между количественными показателями экспрессии мРНК и уровня потребления алкоголя рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

В диссертационном исследовании приведено большое количество таблиц и расчетных данных, что позволяет объективно оценивать результаты исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Проведенный комплексный анализ экспрессии генов опиоидной системы в мезолимбических структурах головного мозга у крыс с разной динамикой потребления алкоголя позволил получить новые знания для понимания механизмов формирования алкогольной зависимости на ранних этапах ее становления. Ранние стадии становления алкогольного предпочтения, характеризующиеся низким уровнем экспрессии генов динорфин/КОР-рецепторной и ноцицептин/NOP-рецепторной систем, наряду с низким уровнем экспрессии гена дофаминового D1 рецептора и высокой транскрипционной активностью гена CRF в миндалине, выступают в качестве возможного механизма, определяющего рост алкогольной мотивации. Полученные данные имеют также большое практическое значение для их дальнейшего изучения в качестве единого механизма регуляции мезолимбической системы «награды» и единой мишени для разработки новых эффективных лекарственных средств профилактики и лечения алкоголизма.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Фактические данные и теоретические положения, сформулированные в диссертации, могут использоваться в работе научно-исследовательских коллективов, занимающихся проблемами патогенеза алкогольной зависимости. Материалы диссертации могут быть включены в курс лекций медико-биологических факультетов университетов, медицинских ВУЗов, на курсах повышения квалификации медицинских работников.

Личный вклад автора диссертационного исследования

Автором проведены разработка основной научной идеи, анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, планирование

исследования. Все ключевые эксперименты выполнены автором лично. Описание исследований, статистический анализ и обсуждение результатов выполнены автором самостоятельно. Автор опубликовал научные работы, отражающие основные результаты диссертационной работы, делал устные и стендовые сообщения на конференциях.

Оценка структуры, языка и стиля диссертации

Диссертация построена по традиционному плану. Ее материалы изложены на 144 страницах машинописного текста. Работа включает введение, обзор литературы, описание материалов, методов и результатов исследования с их обсуждением, заключение, выводы и список цитируемой литературы, содержащий 361 источник (32 отечественных и 329 зарубежных). Рукопись содержит 5 таблиц и 21 рисунок.

Диссертация изложена хорошим научным языком, грамматически и стилистически правильно, представлена целостно и логично, имеет существенную научную новизну и практическую значимость.

Замечания

При анализе диссертации Шагиахметова Ф.Ш. принципиальных замечаний не возникло. Автореферат соответствует содержанию диссертации, а тема исследования – специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Заключение

Диссертационная работа Шагиахметова Фарид Шамилевича по теме «Нарушение экспрессии генов опиоидной системы мозга в патогенезе экспериментальной алкогольной зависимости» на соискание степени кандидата медицинских наук, представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной задачи современной патофизиологии: выявление роли экспрессии генов опиоидной мезолимбической системы головного мозга в формировании алкогольной зависимости. Диссертация соответствует пункту 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1168 от 01 октября 2018 г.), а ее автор, Шагиахметов Фарид Шамилевич, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-методической конференции сотрудников кафедры патофизиологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 17 от 29 октября 2020 г.

**Профессор кафедры патофизиологии
института клинической медицины
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук**



Пирожков Сергей Викторович

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. ИМ. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)*

119991, ул. Трубецкая д.8; телефон: +7(495)609-14-00;

сайт: www.sechenov.ru

электронная почта: rectorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru