

ОТЗЫВ

на автореферат докторской диссертации

Липиной Татьяны Викторовны «Вклад точечной мутации гена *disc1* (*disrupted-inschizophrenia-1*) в патогенез шизофрении: экспериментальное исследование», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология

В последнее время в психогенетике большое внимание уделяется поиску наследственных механизмов различных нервно-психических заболеваний, в том числе и шизофрении. Согласно современным представлениям, шизофрения относится к мультифакториальным заболеваниям, биологическую основу которых составляют генокомплексы с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью и общие элементы нарушений в обмене дофамина. Принимая во внимание данный факт, полагают, что триггерным фактором в развитии шизофрении может выступать взаимодействие между генетической предрасположенностью и средой, а также взаимодействиями на геномном и протеиновом уровнях. В настоящее время, одним из новых подходов изучения механизмов шизофрении является выявление вклада нарушенных межбелковых взаимодействий в патогенез шизофрении, а именно, исследование полиморфизма гена DISC1, нарушающего взаимодействия определённых протеинов с DISC1 на уровне *in vivo* модели. Таким образом, изучение биологических основ шизофрении в контексте молекулярно-генетических механизмов остаётся одним из перспективных научных направлений психиатрии, что определяет актуальность данного исследования в теоретическом и практическом плане.

Диссертационное исследование характеризуется строгим и четким дизайном проведения экспериментов, логичностью, комплексностью и многосторонностью. Задачи исследования сформулированы конкретно и корректно, полностью соответствуют выводам и основным положениям, изложенным в работе. Методические приемы, использованные автором при выполнении диссертационного исследования адекватны цели и задачам исследования, выполнены на высоком и современном методическом уровне. Автором выполнен огромный объем исследований, которые не вызывают сомнений в достоверности полученных результатов.

Научно-практическая ценность исследования заключается в том, что автором впервые на основании результатов проведенного комплексного исследования разработана и апробирована новая генетическая линия мышей с точечной мутацией во 2-м экзоне гена DISC1, приводящей к замене лейцина на пролин в позиции 100 аминокислоты протеина DISC1 (название линии DISC1-L100P; 100P/100P). Выявлены таргетные маркеры шизофреноподобного поведения у 100P/100P мутантных мышей, обеспечивающие валидность данной генетической линии. Автором впервые показано, что между фармакологическими ингибиторами PDE4 и GSK-3 существует синергетическое взаимодействие. Впервые было обнаружено наличие функционального взаимодействия между DISC1 и D2 рецепторами. Автор впервые показал, что взаимодействия между DISC1 и D2 рецепторами усилены как в стриатуме постмортальных образцов больных шизофренией, так и на генетической модели шизофрении - 100P/100P линии мышей. Установлены антипсихотические свойства пептида, размыкающего усиленные взаимодействия между DISC1 и D2 рецепторами, корректируя шизофреноподобное поведение 100P/100P мышей. Автор впервые продемонстрировал, что на генетической модели 100P/100P присутствует отставленная манифестация шизофреноподобного поведения в возрасте 12-16 недель. Хроническое введение вальпроата до начала проявления шизофреноподобного поведения у 100P/100P мышей предотвращало психопатологическое поведение. В ходе выполнения работы были установлены также

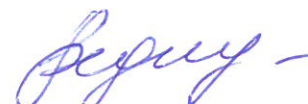
достоверные корреляционные сопряжения уровней Lcn2 с количеством астроцитов и сенсорномоторной фильтрацией информации у 100P/100P генетической линии мышей.

Научно-практическая ценность проведенного исследования заключается в том, что автором впервые найдено, что Lcn2 может являться молекулярным индексом ранней диагностики шизофрении, а также таргетной мишенью для создания лечебно-профилактической терапии данного заболевания. Обнаруженные автором эффекты PDE4, GSK-3 блокаторов и пептида TAT-D2per позволяют рассматривать данные вещества качестве перспективных антипсихотических препаратов в будущих разработках. При этом, разработанная автором гибридная модель шизофреноподобного поведения, сочетающая в себе генетический (100P/+) и средовой (Материнская Иммунная Активация) факторы и которая также может быть использована в доклинических исследованиях шизофрении. Особо следует отметить, что выявленная автором взаимосвязь между Lcn2, уровнем астроцитов и проявлением шизофреноподобного поведения на генетической модели 100P/100P указывает на важность нейроглиальных взаимодействий в патогенезе данного заболевания. Данный факт может создать платформу для дальнейших исследований в области разработки биомаркеров для ранней диагностики шизофрении и молекулярных мишеней с целью разработки новых методов и подходов в лечении уже диагностированных форм шизофрении и шизофреноподобных состояний.

Все основные положения, выносимые на защиту соискателем, публиковались в печати (в том числе 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК), широко обсуждались на конференциях и съездах, а также изложены как в виде отдельных глав, так и в виде монографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: На основании вышеизложенного считаем, что работа Липиной Татьяны Викторовны «Вклад точечной мутации гена disc1 (disrupted-in-schizophrenia-1) в патогенез шизофрении: экспериментальное исследование» является законченным научным исследованием, содержит новое оригинальное решение сложной проблемы фундаментальной медицины и психогенетики – разработка новой валидной генетической линии 100P/100P, которая полностью отвечает критериям модели шизофрении, что позволяет её использовать для исследований молекулярно-клеточных и нейробиологических механизмов шизофрении, связанных с нарушением нейроразвития, а также дофаминергической системы головного мозга. Создание такой новой генетической модели шизофрении может выступать в качестве перспективной парадигмы для оценки эффективности профилактических и лечебных мероприятий. По актуальности, объему материала, новизне результатов, научной и практической значимости она соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения ей ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология.

Вед. научн. сотрудник лаборатории нейроэндокринологии,
ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
доктор биологических наук, доцент


Ю.О. Федотова

199034, г. Санкт-Петербург, Наб. Макарова, 6
Тел. 8(911)2879273;
факс: 8(812)3280501;
e-mail: julia.fedotova@mail.ru



Подпись руки
Федотова Ю.О.
Подпись
Федотова Ю.О.
М.п. канцелярия
Федотова Ю.О.
08.05.2018