

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Липиной Татьяны Викторовна «Вклад точечной мутации гена DISC1 (Disrupted-in-Schizophrenia-1) в патогенез шизофрении: экспериментальное исследование», представленную на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Актуальность темы диссертации

Актуальность темы исследования Т.В. Липиной как в теоретическом, так и в практическом плане не вызывает сомнения, поскольку посвящено важной социально-экономической и медицинской проблеме, направленной на изучение биологических основ шизофрении в контексте фундаментальных физиологических и молекулярно-генетических механизмов. Несмотря на значительный прогресс в области нейронауки, до сих пор остаются неясными причины возникновения и прогрессирования шизофрении, что существенно ограничивает профилактические и терапевтические методы. Применение экспериментальной *in vivo* модели шизофрении Disc1 (100P/100P), комбинирующей как генетические, так и средовые воздействия, является неоспоримым преимуществом в области изучения шизофрении, поскольку позволяет применить чёткий дизайн и использовать широкий комплекс современных методов и протоколов по сравнению с клиническими исследованиями. Идентификация надёжных эндофенотипов шизофрении у 100P/100P мышей, вызванных мутацией в гене Disc1, лежит в основе экспериментальной модели для изучения как молекулярно-биохимических нарушений, так и для доклинического тестирования фармакологических соединений, что имеет, несомненно, важное прикладное значение.

Учитывая многофункциональность DISC1 протеина, диссертанту удалось выявить последствия Disc1-L100P точечной мутации на молекулярно-клеточном, биохимическом и поведенческом уровнях и сформировать целостное видение на этиологию шизофрении.

В последнее десятилетие все больший интерес у исследователей вызывает идея разработки превентивной терапии шизофрении, что обусловлено низкой эффективностью применения антипсихотиков в клинике. В связи с этим вызывает огромный интерес поисковая часть исследования, в которой автор предлагает использовать многотаргетный препарат на этапе раннего нейроразвития для выявления новых молекулярных мишеней, которые могут быть полезны как для ранней диагностики, так и для создания превентивной терапии.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

Для реализации поставленных задач, автором создана новая генетическая линия мышей с точечной мутацией во 2м экзоне гена *Disc1*, приводящей к замене лейцина на пролин в позиции 100ⁿ аминокислоты DISC1 протеина. Диссертантом детально охарактеризованы особенности шизофреноподобных проявлений у 100P/100P мышей, включая гиперреактивность в аверсивных условиях, дефицит престаимпульного торможения, латентного торможения и рабочей памяти. Поведенческие эндотипы селективно корректировались антипсихотиком, но не антидепрессантом, подтверждая валидность 100P/100P генетической модели шизофрении.

В работе впервые продемонстрирована взаимосвязь между DISC1 и дофаминергической системой головного мозга. DISC1-L100P мутантный белок приводит к гиперактивации дофаминергической системы, оцененной на биохимическом и поведенческом уровнях, что позволило впервые интегрировать DISC1 в дофаминовую теорию шизофрении. Важно отметить, что Липиной Т.В. удалось впервые экспериментально доказать, что DISC1 формирует комплекс с D2R – основной мишенью антипсихотиков, в то время как мутантная форма DISC1-L100P усиливает свое взаимодействие с D2R. Впервые был синтезирован ТАТ-пептид, разрывающий межбелковые взаимодействия, оказывая тем самым антипсихотическое действие. Более того, диссертант впервые установил, что кроме D2R, белки, взаимодействующие с DISC1 – PDE4B и GSK-3, также являются молекулярными мишенями для коррекции шизофреноподобного поведения на генетической модели 100P/100P, а их фармакологические блокаторы проявляют синергичный антипсихотический эффект.

Липиной Т.В. впервые продемонстрировано, что патогенная среда - внутриутробная материнская иммунная активация, провоцирует шизофреноподобное поведение у гетерозиготных 100P/100P мышей с генетической предрасположенностью к шизофреноподобному поведению, что свидетельствует о комплексной этиологии шизофрении, включающей как генетический компонент, так и факторы окружающей среды. Впервые показана превентивная способность антител к интерлейкину-6 предотвращать развитие шизофреноподобного поведения у экспериментальных мышей.

Впервые на *Disc1* генетической модели 100P/100P установлена отставленная манифестация шизофреноподобного поведения у мышей (в возрасте 12-16 недель), что соответствует тому факту, что шизофрения диагностируется в подростковом возрасте. Автор впервые доказал пластичность нервной системы: хроническое введение вальпроата до проявления шизофреноподобного поведения у 100P/100P мышей предотвращало

психопатологическое поведение. Проведенная поисковая работа на основе транскриптомного анализа позволила идентифицировать глиатрансмиттер липокалин-2 (Lcn2), указывая на возможную ключевую роль глиальных механизмов постнатального нейроразвития.

Таким образом, научная новизна работы заключается в идентификации неизвестных ранее функциональных свойств DISC1, его вкладе в патологические механизмы шизофрении, используя впервые созданную генетическую линию 100P/100P экспериментальных животных. Полученные результаты позволили Липиной Т.В. сформулировать новые представления о молекулярных механизмах шизофрении.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

Практически все результаты, полученные в процессе выполнения исследования, опубликованы в ведущих международных профильных журналах, представлены на российских и международных конференциях, а также изложены в виде отдельных глав в трех книгах, что подтверждает их достоверность. Следует отметить логичность дизайна экспериментов, использование широкого арсенала методов и протоколов, обоснованность методов статистического анализа полученных результатов, что указывает на достижение цели и реализации поставленных задач.

Значимость результатов, полученных автором диссертации, для науки и производства (практики).

Полученные новые результаты имеют существенное теоретическое значение в области физиологии, поскольку расширяют представление о механизмах развития головного мозга в норме и патологии. Автор установил новые молекулярно-клеточные DISC1 механизмы шизофреноподобного поведения, используя созданные уникальные экспериментальные модели шизофрении. Данная работа иллюстрирует успешное использование комплексного подхода для доклинических исследований в области шизофрении. Значимость полученных результатов для практики (психиатрия) заключается в возможности их применения при разработке антипсихотиков нового поколения, а также в создании новых экспериментальных моделей психопатологий на животных.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Т.В. Липиной могут быть рекомендованы для использования в области физиологии и фундаментальной медицины, нейрофармакологии и биотехнологий и реализованы в академических институтах и медицинских университетах Российской Федерации.

Содержание диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению.

Диссертация представляет собой завершенную научно-квалификационную работу. С содержательной точки зрения отличается обширным и систематическим литературным обзором. Несмотря на то, что большую часть текста работы занимает изложение конкретных результатов, акцент сделан на их интерпретации. Наибольший интерес в диссертации представляют обобщения результатов и построенные на их основании предположения и интерпретации. Полученные данные систематизированы в семи выводах, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинством работы Липиной Т.В. является то, что она является новым и логически завершенным исследованием, однако столь объемная работа не может быть полностью свободна от недостатков, к которым можно отнести, например, опечатки, некорректный перевод некоторых англоязычных терминов, однако все указанные недочёты не снижают общей ценности работы.

В формате научной дискуссии по проблематике работы к автору имеются следующие вопросы:

- 1) Что, по мнению автора, означает термин «эндофенотип» и какова необходимость его исследования в психиатрии?
- 2) Какие, по мнению автора, существуют современные подходы к разработке «антипсихотиков нового поколения»?
- 3) Какова необходимость создания новых экспериментальных моделей шизофрении?

Заключение

Диссертационная работа Липиной Татьяны Викторовны на тему «Вклад точечной мутации гена DISC1 (Disrupted-in-Schizophrenia-1) в патогенез шизофрении: экспериментальное исследование» обладает существенным значением для физиологии,

является комплексным и законченным научным трудом. По актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений РФ от 21 апреля 2016 года № 335 и 02 августа 2016 года № 748), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор – Татьяна Викторовна Липина заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел. (383) 222-32-04, E-mail: rectorngmu@yandex.ru), доктор медицинских наук, профессор



Овчинников Анатолий Александрович

01.06.2018

Подпись проф. Овчинникова А.А. подтверждаю.

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО

«Новосибирского государственного медицинского университета» Минздрава России

