

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Елизаветы Александровны Куликовой «Влияние психотропного препарата ТС-2153 на поведение и экспрессию генов серотониновой системы и нейротрофического фактора мозга мышей, генетически предрасположенных к нейропатологии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология

За исторически короткий срок существования психофармакологии практическая медицина получила многие десятки, если не сотни лекарственных препаратов для лечения психически больных людей, а в руках физиологов оказались химические соединения – инструменты для познания процессов, протекающих в центральной нервной системе. Развитие психофармакологии всегда осложнялось и сдерживалось трудностью экстраполяции результатов экспериментальных исследований на психические процессы у человека. Поиск и разработка моделей нарушения высшей нервной деятельности на экспериментальных животных и, соответственно, путей медикаментозной коррекции этих нарушений были и остаются важнейшими проблемами психофизиологии, психиатрии, фармакологии. Думаю, что изучение в эксперименте такого «человеческого» состояния, как депрессия, является одной из сложнейших проблем.

Представленная на защиту диссертация Е.А.Куликовой выполнена на базе НИИ цитологии и генетики СО РАН и является частью масштабных исследований, проводимых под руководством профессора Н.К.Поповой, по выяснению роли серотонинэргической системы в поведенческих реакциях. Работа ставит своей целью изучить влияние синтезированного в НИИ органической химии СО РАН соединения 8-(трифторметил)-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6-амин гидрохлорида (ТС-2153) на поведение, серотонинэргическую систему и нейротрофический фактор мозга (BDNF) мышей, генетически предрасположенных к нейропатологии. Актуальность этой работы не вызывает сомнений, тем более, что ранее у ТС-2153, имеющего низкую токсичность, были установлены анксиолитические и противосудорожные свойства.

Изучение свойств ТС-2153 было проведено в экспериментах на мышах некаталептической (AKR) и каталептических (CBA/Lac, ASC, M76C) линий.

Е.А.Куликовой использованы поведенческие тесты (предрасположенность к щипковой каталепсии, открытое поле, принудительное плавание и приподнятый крестообразный лабиринт), которые рассматриваются как модели депрессивного поведения. Влияние ТС-2153 на экспрессию генов, кодирующих белки серотониновой системы, а также белки нейротрофического фактора мозга (BNDF) и транскрипционного фактора (CREB) в различных отделах мозга изучено современными методами молекулярной биологии. Морфологические исследования размеров мозга мышей различных линий проведены методом магнитно-резонансной томографии, для статистической обработки результатов были выбраны адекватные методы.

В результате впервые проведённых исследований на моделях депрессивных состояний диссертанткой была показана антидепрессантная и антикаталептическая активность соединения ТС-2153 без снижения двигательной и исследовательской активностей, что отличает ТС-2153 от классических антидепрессантов имипрамина и флуоксетина. Новизной является установление участия серотониновой системы и нейротрофического фактора мозга в механизме действия изучаемого соединения. Отдельно следует отметить и обнаруженные морфологические изменения в различных отделах мозга у мышей с линии ASC с наследственной предрасположенностью к каталепсии.

Диссертация изложена на 82 страницах, содержит 16 рисунков и 6 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы 3 с результатами собственных исследований, главы 4 – «Обсуждение», выводов, списка цитируемой литературы (226 источников). Материалы диссертации доложены на крупных всероссийских и международных конференциях. Автор имеет 10 публикаций по теме работы.

Во введении обоснована актуальность разрабатываемой темы, представлены цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Следует, однако, отметить, что задача 1 (исследование морфологических особенностей строения мозга у мышей с предрасположенностью к каталепсии) не вытекает из представленного ранее текста введения, тем более, цели работы, а является важной и самостоятельной частью работы по созданию экспериментальных моделей нарушения поведения у животных. Положения 2 и 3, выносимые на защиту, также

посвящены морфологическим находкам, а «серотониновая» часть сужена до предела. Хотелось бы, чтобы автор определила для себя, что главное, что второстепенное.

Обзор литературы (стр. 10 - 26) показывает, что Е.А.Куликова хорошо ориентируется в проблеме. Хочется подчеркнуть аналитический характер обзора, в котором автор грамотно сопоставляет имеющиеся в мировой литературе данные по теме исследования. Привлекаемая литература, в основном, последних 10 лет. В обзоре представлены данные о социальной значимости депрессивных состояний у населения планеты, даётся описание экспериментальных моделей депрессии на грызунах, особое внимание уделяется генетическим моделям. Автор подробно останавливается на линиях мышей M76C и ASC, выведенных в ИЦиГ СО РАН и рассматриваемых, особенно последняя, как удобные модели депрессии.

Два больших раздела обзора отводятся участию серотониновой системы головного мозга и нейротрофического фактора мозга BDNF в механизмах возникновения депрессии и действия антидепрессантов. Диссертант удачно объединяет две системы (раздел 5), объясняет задержку во времени терапевтического действия антидепрессантов и особо подчёркивает роль пресинаптических рецепторов серотонина в негативных эффектах некоторых антидепрессантов. Здесь же Е.А.Куликова излагает требования, предъявляемые к гипотетическому идеальному антидепрессанту: увеличивать содержание серотонина в синаптической щели, но не повышать активность пресинаптических рецепторов, участвующих в регуляции процессов по принципу отрицательной обратной связи.

Совершенно неожиданным для читателя является раздел 1.6. 1 страница (!) текста отведена описанию соединению ТС-2153, изучению свойств которого посвящена работа. Из этого описания мы узнаём, что некоторые из бензопентатиепинов, к которым относится ТС-2153, обладают противоопухолевыми и антимикробными свойствами. Само соединение малотоксично, проявляет противосудорожную активность, а также увеличивает исследовательскую активность в тесте «открытое поле». В этом же разделе приводятся химические формулы ТС-2153, двух других бензопентатиепинов, а также импрамина и тианептина. Возникают вопросы, на каком основании «было выдвинуто предположение о наличии антидепрессантной активности у данного соединения»?

И как были определены (подобраны) дозы соединения? Возможно, ответы на них есть во введении к крупным журнальным статьям Е.А.Куликовой (в соавторстве) с описанием свойств ТС-2153.

Глава «Материалы и методы» (стр. 27 – 39, 7 разделов) свидетельствует о высокой профессиональной подготовленности Е.А.Куликовой. Подробно описаны группы экспериментальных животных, модели поведенческих тестов, методы генетических исследований, даётся дизайн выполнения работы, который помогает понять и проследить логику исследований. Объём проведённых экспериментов, выбранные методические подходы и адекватный набор статистических методов позволили решить поставленные задачи.

Результаты собственных исследований представлены автором в главе 3 (стр.40 – 53). Первым этапом экспериментов стало изучение морфологических особенностей мозга мышей, генетически предрасположенных к патологическому поведению. Думаю, что в данном случае постановка морфологических исследований на первое место вполне уместна, поскольку магнитно резонансная томография продолжила изучение мышей разных линий и обнаружила различия в размерах отдельных структур мозга. Это вселило в автора надежду, что различия в структуре проявятся и в функциях.

Следующим этапом исследований (раздел 3.2) стало изучение влияния ТС-2153 на поведение животных. Однократное и длительное (в течение 12 дней) введение соединения мышам линии ASC уменьшало проявления катаlepsии по сравнению с контролем (растворитель). Здесь автор обнаружила и дозозависимый эффект ТС-2135. В тесте «принудительное плавание» соединение уменьшало время неподвижности, что в данной модели принято расценивать как антидепрессантный эффект. ТС-2135 не оказал влияния на двигательную и исследовательскую активность животных в тесте «открытое поле», но повысил тревожность, хотя в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» последний показатель не изменился. Это ещё раз заставляет подумать о необходимости совершенствования моделей депрессивного поведения.

Большая работа была проведена по изучению влияния имипрамина, флуоксетина и ТС-2153 на животных различных линий. Полученные результаты показывают, что спектры эффектов и классических антидепрессантов (хотя

механизмы обоих во многом схожи – ингибиторы обратного захвата), и испытуемого соединения существенно разнятся между собой. В продолжение этого исследования было бы целесообразно проверить действие ингибиторов MAO и других используемых в клинике антидепрессантов.

Раздел 3.3 посвящён изучению на мышах линии ASC механизмов действия ТС-2153. Крайне интересным стало обнаруженное автором снижение содержания мРНК гена *Htr1a* в среднем мозге животных, получавших исследуемое соединение. Именно там располагаются пресинаптические рецепторы серотонина 5-HT_{1A}. В то же время экспрессия этого гена в коре и гиппокампе, где находятся постсинаптические рецепторы, не менялась. Таким образом, можно сделать предположение, что соединение ТС-2153 может претендовать на роль «идеального антидепрессанта», который, как указывала Е.А.Куликова в обзоре литературы, устраняя тормозящее действие пресинаптических рецепторов серотонина, не оказывает влияния на постсинаптические.

Нейротрофическому фактору мозга BDNF отводится значительная роль в развитии и функционировании нервной системы. В частности, ряд исследователей связывают развитие депрессий именно с недостатком данного белка в ЦНС. Подтверждением этой теории являются антидепрессивное действие BDNF в эксперименте при его введении в мозг (через ГЭБ не проникает) и увеличение содержания мРНК гена *Bdnf* в гиппокампе при использовании классических антидепрессантов. В своих экспериментах Е.А.Куликова также обнаружила увеличение экспрессии этого гена в гиппокампе после введения ТС-2153.

Таким образом, в ходе исследований диссертантом получены интересные и ценные для физиологии и психофармакологии результаты. В обсуждении (стр. 54 - 60) автор очень корректно сопоставляет их с данными литературы и хорошо видит перспективу дальнейших исследований.

Работа завершается 8 выводами, которые вполне обоснованы.

Диссертация производит хорошее впечатление, и высказанные замечания не влияют на ее общую положительную оценку. Автореферат отражает содержание диссертации.

Заключение. Диссертация Елизаветы Александровны Куликовой «Влияние психотропного препарата ТС-2153 на поведение и экспрессию генов

серотониновой системы и нейротрофического фактора мозга мышей, генетически предрасположенных к нейропатологии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научной квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований выявлена способность нового соединения ТС-2153, полученного в НИИ органической химии СО РАН, на моделях депрессивных состояний устранять ряд синдромов, характерных для депрессии, вскрыты некоторые механизмы его действия и показана необходимость дальнейшего глубокого изучения ТС-2153 как перспективного антидепрессанта, что имеет существенное значение для физиологии и психофармакологии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель, Елизавета Александровна Куликова достойна искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Официальный оппонент,
профессор кафедры фармакологии,
клинической фармакологии
и доказательной медицины
ГБОУ НГМУ Минздрава РФ
доктор медицинских наук, профессор



А.Р.Колпаков

КОЛПАКОВ АРКАДИЙ РОСТИСЛАВОВИЧ

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО НГМУ
Минздрава России) Красный проспект, 52, г. Новосибирск, 630091, тел./факс 383-2-223204

Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины
НГМУ

Тел. 8 (383) 236-09-02 (раб), сот.+7-913-906-29-13. e-mail: kolpakov2@yandex.ru

