

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата биологических наук Лавриненко В.А. на диссертацию Куликовой Е.А. «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 биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология

Нейропатологии, в частности депрессия (душевное расстройство, характеризующееся угнетением эмоционального фона, торможением интеллектуальной и двигательной активности), являются одной из актуальных медико-социальных проблем во всех странах с развитой экономикой. В настоящее время именно депрессия — наиболее распространённое тяжелое психическое заболевание. Ею страдает каждый десятый в возрасте старше 40 лет, две трети из них — женщины. Среди лиц старше 65 лет депрессия встречается в три раза чаще. Также депрессии и депрессивным состояниям подвержено около 5 % детей и подростков в возрасте 10—16 лет. По данным Всемирной организации здравоохранения, депрессия является ведущей причиной подростковой заболеваемости и нетрудоспособности. Общая распространённость депрессии (всех разновидностей) в юношеском возрасте составляет от 15 до 40 %. Частота возникновения депрессивной симптоматики зависит от интенсивности воздействия факторов риска (генетических, экзогенных, имеющих прогностическое значение). Одним из основных факторов риска развития депрессии являются нарушения медиаторных систем, особенно серотониновой.

Развитие психофармакологии, эффективность антидепрессантов - современных лекарственных средств, подавляющих симптомы депрессии, во многом подтверждают справедливость этих представлений. На этом отчасти основана практика монотерапии — тщательного подбора и эффективного использования одного препарата. Такая практика позволяет, с одной стороны, снизить проявление нежелательных побочных эффектов действия лекарственного средства, а с другой — предоставляет врачу возможность тонкого, строго индивидуального подбора дозировки препарата

и безопасной схемы его применения. К сожалению, большинство известных на сегодняшний день антидепрессантов имеет множество недостатков (негативный эффект в первые дни приема, использование в течение недель и даже месяцев для достижения терапевтического эффекта, изменения в нейротрофических путях и другие). Могут возникать различные побочные эффекты, ухудшающие качество жизни пациента.

Поэтому поиск новых антидепрессантов с принципиально новыми механизмами действия, позволяющими повысить эффективность лечения и снизить побочные эффекты, является важной задачей.

Представленная Куликовой Е.А. диссертация на тему «Влияние психотропного препарата ТС-2153 на поведение и экспрессию генов серотониновой системы и нейротрофического фактора мозга мышей, генетически предрасположенных к нейропатологии» и посвящена этой актуальной медико-биологической проблеме. Автором предпринято исследование потенциальных психотропных свойств синтезированного в Новосибирском институте органической химии соединения 8-(трифторметил)-1,2,3,4,5-бензопентатиепин-6-амин гидрохлорид (ТС-2153) - синтетического аналога варацина, входящего в семейство бензопентатиепинов. Ранее было показано, что вещество ТС-2153 имеет низкую токсичность и обладает анксиолитическим и антиконвульсивным действием.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Научные положения и выводы диссертации основаны на достаточном для решения поставленных задач объеме материала. В работе использованы адекватные экспериментальные модели: мыши некаталептической линии AKR/J и каталептических линий CBA/Lac, ASC (Antidepressant Sensitive Catalepsy) и AKR.CBA-D13Mit76 (M76C). Содержание и экспериментальные процедуры проведены в соответствии с российскими и зарубежными нормами гуманного обращения с животными.

Для сбора и обработки исходной информации использованы современные методы: магнитно-резонансная томография для исследования морфологических различий в размерах мозга в трех проекциях; поведенческие тесты, позволяющие автоматически регистрировать разные виды поведения животных; молекулярно-биологические методы определения уровня экспрессии генов, кодирующих белки 5HT_{1A}-рецептор, MAOA, триптофангидроксилазу-2, транспортер 5-НТ, нейротрофический фактор BDNF и транскрипционный фактор CREB. Для обработки количественных показателей использованы адекватные методы статистического анализа.

Работа иллюстрирована 18 рисунками - диаграммами и 6 таблицами.

Идея работы основана на современных представлениях о депрессивноподобном поведении мышей различных генетических моделей и использовании соединения ТС-2153 для коррекции этого синдрома. Большой экспериментальный материал тщательно проанализирован и обсужден с привлечением современной отечественной и зарубежной литературы. Все положения и выводы основаны на фактах, полученных лично автором. Основные результаты диссертации опубликованы в 10 научных трудах, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых отечественных и международных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследования. Результаты были доложены на всероссийских и международных научных конференциях различного уровня. Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, сомнений не вызывают.

Диссертационная работа содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список цитируемой литературы, список используемых сокращений.

Во введении, в разделе **«Актуальность проблемы»** обозначены все основные аспекты изучаемой проблемы: обобщены известные данные о причинах депрессивной симптоматики, приводятся доказательства участия серотониновой системы, показано, что в основном все эффекты антидепрессантов реализуются на уровне синаптической передачи нейромедиаторов. В результате действия препаратов повышается концентрация нейротрансмиттеров в синаптической щели, а следовательно, удлиняется и усиливается их возбуждающее действие на постсинаптическую мембрану. Обращено внимание на ключевую проблему при исследовании механизма действия известных и поиска новых антидепрессантов - выбор адекватной экспериментальной модели.

Цель исследования сформулирована четко, соответствует теме и заявленной специальности. Задачи логичны и полностью раскрывают цель.

Раздел **«Научная новизна»** написан исчерпывающе. Автор корректно выделяет все новые факты, полученные в данном исследовании.

Раздел **«Теоретическая и научно-практическая ценность работы»** также написан достаточно полно и корректно. Проведенное исследование показало участие серотониновой системы и нейротрофического фактора BDNF в механизме действия потенциального антидепрессанта соединения

ТС-2153. Обнаруженная связь морфологических изменений в мозге с каталепсией является важным доводом в пользу использования линий мышей ASC (Antidepressant Sensitive Catalepsy) и AKR.CBA-D13Mit76 (M76C), как экспериментальных моделей психопатологии.

Результаты диссертационной работы представляют интерес для физиологии, теоретической и практической нейропсихофармакологии.

В диссертации **4 положения, выносимые на защиту**, они хорошо сформулированы, содержат все принципиально важные новые результаты, полученные в данном исследовании.

Обзор литературы написан по существу, грамотно, отражает знание соискателем ранее выполненных работ и современного состояния выбранного предмета исследований, демонстрирует хорошее владение материалом. В то же время не всегда четко прослеживается точка зрения автора по обсуждаемым вопросам.

«Материалы и методы». Четко представлен дизайн исследования. Последовательно и квалифицированно описаны все методы исследования, этапы сбора первичной информации и ее статистической обработки. Проводилась проверка характера распределения количественных показателей, статистические критерии использованы обоснованно, в соответствии с типом данных. Высокий методический уровень, безусловно, является достоинством данной работы.

В главе 3 изложены **результаты** собственных исследований. Автор убедительно доказывает связь между предрасположенностью к наследственной каталепсии и морфологическими изменениями в мозге, особенно это касается уменьшения размеров гипофиза мышей каталептических линий.

Наиболее значимым научным результатом являются установленные автором антикаталептический и антидепрессантный эффекты исследуемого соединения ТС-2153 без видимых негативных побочных действий на поведенческие реакции в отличие от классических антидепрессантов. Выявлено, что антидепрессантный эффект зависит от генотипа исследуемых животных.

Интерес представляют данные, свидетельствующие о разных дозах при остром и хроническом введении ТС-2153. Обнаруженные изменения поведения мышей и экспрессии генов в отделах мозга позволяют автору считать косвенным доказательством способности данного соединения проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать на центральную нервную систему.

Важное значение имеют результаты исследования влияния ТС-2153 на серотониновую систему головного мозга и на экспрессию гена нейротрофического фактора мозга BDNF. Автором впервые показано, что ТС-2153 снижает экспрессию генов, кодирующих 5-HT_{1A} рецептор и моноаминоксидазу А, в среднем мозге, увеличивает экспрессию гена, кодирующего нейротрофический фактор BDNF в гиппокампе. Высказано предположение, что антикаталептический и антидепрессантный эффекты ТС-2153 связаны с увеличением концентрации 5-HT в тканях мозга в результате уменьшения 5-HT_{1A} ауторецепторов и фермента разрушения серотонина - МАОА.

Обширные и разносторонние результаты исследования подвергнуты квалифицированному **обсуждению** с привлечением современных данных и концепций. Всестороннее обсуждение дает возможность автору прийти к обоснованным **выводам**.

Замечания по работе не носят принципиального характера, но хотелось бы получить разъяснения автора по ряду дискуссионных или редакционных вопросов.

1. Обнаруженные морфологические особенности в мозге мышей каталептических линий автор связывает с возможными изменениями в центральной нейроэндокринной регуляции. Следовало бы в пользу этого привести данные литературы, так как не ясно, что подразумевается под этими изменениями.

2. Известно, что одним из основных факторов риска развития депрессии являются нарушения медиаторных систем, дефицит не только серотонина, но и таких нейротрансмиттеров, как норадреналин и дофамин. Каковы предположения автора о влиянии ТС-2153 на другие медиаторные системы, участвующие в развитии депрессии?

3. Представляется нецелесообразным детальное описание линий мышей в разделе «Введение», так как это повторяется в главе 2 «Материалы и методы».

4. Встречаются неудачные выражения: «5-HT система самая экспансивная», «депрессивно больных», единичные опечатки.

5. В разделе «Материалы и методы» нет обоснования двух способов разведения препарата и его введения. Не совсем понятна логика автора, очень детально описывающего стандартные молекулярно-биологические методики.

В целом диссертация производит хорошее впечатление, она современна, конкретна, обладает внутренним единством, логично и аналитически построена. Рукопись аккуратно оформлена. Автореферат полностью

отражает содержание работы. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Куликовой Е.А. нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Куликовой Елизаветы Александровны «Влияние психотропного препарата ТС-2153 на поведение и экспрессию генов серотониновой системы и нейротрофического фактора мозга мышечных, генетически предрасположенных к нейропатологии», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новые знания для решения актуальной научно-практической задачи - изучению психотропных свойств соединения ТС-2153 - высоко эффективного потенциального антидепрессанта.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней (постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Официальный оппонент кандидат биологических наук

(03.03.01)– физиология), профессор кафедры

физиологии факультета естественных наук

Новосибирского государственного университета

Лавриненко Валентина Александровна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

телефон (383) 330-32-42, e-mail: rector@nsu.ru

2 декабря 2014 года

Подпись *Лавриненко В.А.*
Специалист Управления кадров НГУ
Лавр
«02» 12 2014

