

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Семеновой Алины Асатовны «Влияние глиального нейротрофического фактора (GDNF) на поведение и серотониновую систему мозга мышей с генетической предрасположенностью к патологическому поведению», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – «физиология»

Диссертационная работа А.А. Семеновой посвящена изучению биологических эффектов глиального нейротрофического фактора (GDNF) в клетках головного мозга экспериментальных животных с нарушениями поведения. В фокусе работы – оценка роли GDNF в реализации серотонинрегических механизмов регуляции поведения, что имеет несомненную актуальность в связи с большим интересом к расшифровке этих механизмов для понимания ключевых закономерностей функционирования головного мозга и решения задач нейрофармакологии применительно к терапии обсессивно-компульсивных расстройств и депрессии.

Для достижения цели и решения задач исследования А.А. Семеновой была выбрана интересная экспериментальная модель - линия мышей ASC с предрасположенностью к каталептическому замиранию и депрессивным формам поведения, дисбалансом в экспрессии различных подтипов серотониновых рецепторов, в сравнении с «недепрессивной» линией мышей CBA, что позволило автору идентифицировать некоторые механизмы регуляции функций мозга, маркирующие развитие «депрессивного» фенотипа. Автором выполнен широкий спектр нейроповеденческих тестов, оценены биологические эффекты двух подтипов серотониновых рецепторов *in vivo* и проанализирована экспрессия генов, кодирующих эти рецепторы, а также белки, ответственные за метаболизм и транспорт серотонина в клетках головного мозга. Считаю, что методологический уровень работы высок, а избранные протоколы полностью соответствуют цели и задачам диссертации.

Автором продемонстрировано, что интрацеребральное введение GDNF вызывает поведенческие изменения у животных линии ASC, проявляющиеся подавлением каталепсии и тревожности, усилением двигательной активности, депрессивного и обсессивно-компульсивного поведения, а также способности к обучению. Интересно, что два последних признака не менялись при введении GDNF животным линии CBA, что позволяет дифференцировать ответ животных

двух линий с разным поведенческим паттерном при действии GDNF. При оценке вовлеченности серотонинергической системы в указанные эффекты GDNF автором убедительно показано, что именно у животных линии ASC GDNF индуцирует изменения экспрессии генов серотониновой системы головного мозга, и эти изменения носят регион-специфичный характер. Это наблюдение автора считают наиболее важным и интересным результатом работы, позволяющим дополнить существующие представления о роли серотонина и регуляции его эффектов в гиппокампе, среднем мозге и коре головного мозга млекопитающих. Выводы, сделанные автором, полностью соответствуют полученным результатам.

Результаты исследования доложены на всероссийских и региональных научных форумах, полно освещены в профильных научных журналах, в том числе представленных в международных базах данных. Научная новизна работы связана с идентификацией модулирующей активности GDNF в отношении серотонинергической системы мозга при реализации сложных форм поведения. В перспективе результаты исследования открывают новые возможности для применения GDNF в качестве молекулы-мишени для терапии депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройств.

Автореферат хорошо структурирован, дает полное наглядное представление о дизайне исследования и полученных результатах. Принципиальных замечаний по автореферату нет. При знакомстве с авторефератом возникли вопросы, наличие которых, однако, никак не влияет на общее положительное впечатление от работы:

- 1) Чем автор объясняет отсутствие регистрируемых эффектов активации серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} у животных после интрацеребрального введения GDNF?
- 2) Какие иные – помимо серотонинергических – механизмы регуляции сложных форм поведения могут быть ответственны за обнаруженные биологические эффекты GDNF?

В целом, судя по автореферату, диссертационная работа А.А. Семеновой представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, выполненное методологически правильно, на современном уровне, в котором

содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для физиологии. Работа обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью, выносимые на защиту положения и выводы основаны на полученных результатах, соответствуют заявленным цели и задачам исследования. Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений.

Считаю, что диссертационное исследование Семеновой Алины Асатовны «Влияние глиального нейротрофического фактора (GDNF) на поведение и серотониновую систему мозга мышей с генетической предрасположенностью к патологическому поведению» по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – «физиология».

Заведующая кафедрой биологической химии
с курсами медицинской, фармацевтической
и токсикологической химии, проректор
по инновационному развитию и международной
деятельности, руководитель НИИ молекулярной
медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, профессор

11 апреля 2016 года

Подпись проф. Салминой А.Б. подтверждаю.
Начальник Управления кадров ГБОУ ВПО КрасГМУ
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

 Салмина Алла Борисовна

 Д.В. Челнаков

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; 8 (391) 220-13-95, 8 (391) 228-07-69; rector@krasgmu.ru; allasalmina@mail.ru