

**ОТЗЫВ**

на автореферат

диссертационной работы **Семеновы Алины Асатовны****ВЛИЯНИЕ ГЛИАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА (GDNF) НА ПОВЕДЕНИЕ И СЕРОТОНИНОВУЮ СИСТЕМУ МОЗГА МЫШЕЙ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ПАТОЛОГИЧЕСКОМУ ПОВЕДЕНИЮ,**  
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология**Актуальность проблемы**

Нейротрофические факторы играют важную роль в структурной целостности нервной системы, и потому активно используются в качестве терапевтических агентов для лечения нейродегенеративных заболеваний. Глиальному нейротрофический фактору (GDNF) уделяется особое внимание как в доклинической медицине при изучении механизмов его терапевтического действия, так уже и собственно в клинике при разработке специальных программ тренинга пациентов для стимуляции выработки эндогенного GDNF. Но если механизмы действия GDNF достаточно хорошо изучены применительно к допаминэргической системе мозга, данные по его действию на серотонинэргическую систему мозга далеки от составления полной картины. Данная работа является попыткой восполнения этого пробела с привлечением замечательной модели - линии мышей с предрасположенностью к каталепсии. Линия мышей ASC (Antidepressants Sensitive Catalepsy) была получена в Институте цитологии и генетики СО РАН путем селекции на предрасположенность к каталептическому замиранию из популяции бэкрсов между мышами некаталептической линии AKR и каталептической линии CBA. У мышей линий ASC и CBA функциональная активность 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов увеличена, но снижена для 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов, равно как и уровень мРНК 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов во фронтальной коре по сравнению с некаталептической линией AKR. Таким образом, у мышей с генетической предрасположенностью к каталепсии наблюдаются серьезные изменения в 5-НТ системе мозга. Поэтому **Целью** данной работы было исследование влияния однократного центрального введения GDNF на поведение и экспрессию ключевых генов серотониновой системы в мозге у мышей каталептической линии ASC, проявляющей депрессивноподобное поведение, и каталептической «недепрессивной» линии мышей CBA.

**Научная новизна:** Впервые было показано длительное снижение проявлений каталептического замирания мышей, генетически предрасположенных к каталепсии, в результате однократного центрального введения GDNF. Установлено, что GDNF улучшает показатели обучения в водном лабиринте Морриса у мышей линии ASC. Обнаружено стимулирующее влияние GDNF на стереотипное обсессивно-компульсивное поведение мышей «депрессивной» линии ASC. Под влиянием GDNF обнаружены значительные изменения в экспрессии ключевых генов серотониновой системы мозга мышей ASC. Выявлена существенная роль генотипа в действии GDNF на поведение и на серотониновую систему мозга мышей.


Однако два положения вызывают вопрос: так, показано, что GDNF усиливает депрессивноподобное поведение мышей – почему, если GDNF терапевтический фактор? Второй вопрос в этой связи – что имеется в виду при утверждении: обнаружено стимулирующее влияние GDNF на стереотипное обсессивно-компульсивное поведение мышей «депрессивной» линии ASC, то есть становится хуже или лучше? Некий ответ

содержится в разделе **Теоретическая и научно-практическая ценность работы**. Результаты работы подтверждают существование взаимовлияния GDNF и серотониновой системы мозга. Вызванное однократным введением GDNF снижение выраженности генетически детерминированной каталепсии, и уровня тревожности, улучшение показателей обучения в водном тесте Морриса и изменения в экспрессии генов серотониновой системы указывают на нейропротекторный потенциал GDNF и свидетельствуют о перспективности GDNF для лечения нейродегенеративных и психических расстройств. С другой стороны, усугубление депрессивноподобного и обсессивно-компульсивного поведения у мышей свидетельствуют о неоднозначности поведенческих эффектов GDNF.

**Апробация результатов** отражена в разделе **Публикации**. Так, опубликовано 7 работ, из них 3 статьи в рецензируемых отечественных (1) и международных (2) журналах, 4 тезисов на всероссийских (3) и международных (1) конференциях.

Вызывает сожаление, что увлеченный экспериментом соискатель, применяющий огромное количество биохимических, молекулярно-биологических и поведенческих методов не объясняет читателю, что именно способен выявить тот или иной поведенческий тест. Так, в разделе **Поведенческие тесты** сказано языком, понятным только коллегам по лаборатории: «Все поведенческие характеристики в тестах на щипковую каталепсию, «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «свет-темнота», принудительное плавание, «подвешивание за хвост», «закапывание шариков», водном лабиринте Морриса проводили по стандартным методикам». Это и порождает выше приведенные вопросы: 1) Перспективность GDNF для лечения нейродегенеративных и психических расстройств достигается ценой депрессии и углубления Обсессивно-компульсивного Синдрома? 2) Не являются ли тесты, применяемые для характеристики последнего Синдрома несколько искусственными и отражающими только какие-либо малозначимые его проявления?

В остальном диссертационная работа Семеновой А.А. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 03.03.01 – физиология.

  
Е.В. Савватеева-Попова  
д.б.н., зав. лабораторией нейрогенетики  
ФГБУН "Институт физиологии им. И.П.Павлова" РАН

Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, набережная Макарова, д.6, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук

e-mail: [esavvateeva@mail.ru](mailto:esavvateeva@mail.ru)

11 апреля 2016 г.



*Савватеевой-Поповой Е.В.*  
*автор*