

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Родного Александра Ярославовича «Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT7 рецепторов в мозге на регуляцию нормального и депрессивноподобного поведения и пластичность серотониновой системы мозга», на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных

Важнейшей медико-социальной проблемой современного общества являются депрессивные расстройства, с высокой вероятностью приводящие к инвалидизации и суицидам. При этом, несмотря на интенсивные исследования, в этиопатогенезе депрессивных расстройств остается множество пробелов. В настоящее время создано множество разнообразных антидепрессантов и нефармакологических методов лечения депрессии, однако, для многих пациентов лечение остается неэффективным. Значительная доля уже известных, новых и проходящих клинические испытания антидепрессантов влияет на обмен таких важнейших нейротрансмиттеров, как серотонин (5-HT), дофамин и норадреналин. Тем не менее, ключевой системой, задействованной в патогенезе депрессии признается именно 5-HT система мозга.

Диссертационное исследование Родного А.Я. является весьма актуальным, поскольку направлено на изучение эффектов сверхэкспрессии гена 5-HT7 рецептора в двух функционально различающихся областях мозга в контексте изучения фундаментальных механизмов регуляции 5-HT системы мозга и ее роли в развитии депрессивных расстройств. При этом, работа дает основание предположить, что взаимодействия между ключевыми элементами 5-HT системы мозга могут являться мишенями для создания новых, более эффективных антидепрессантов.

Основной целью диссертационной работы Родного А.Я. явилось изучение влияния экспериментально повышенной экспрессии гена 5-HT7

рецепторов в ядрах шва среднего мозга и фронтальной коре на регуляцию нормального и депрессивно-подобного поведения, а также на функциональное состояние 5-НТ системы мозга. Приоритетными в работе Родного А.Я. являются совершенно новые данные, свидетельствующие, что сверхэкспрессия 5-НТ7 рецепторов области среднего мозга приводит к реакции, подобной ответу на введение антидепрессантов, а сверхэкспрессия 5-НТ7 рецепторов области фронтальной коры, наоборот, приводит к продепрессивному эффекту. Таким образом, соискатель доказывает, что функция 5-НТ7 рецепторов строго структуроспецифична.

Диссертационное исследование выполнено с использованием современных научных методов и методических подходов, а также адекватных критериев для статистической обработки данных, что не дает оснований сомневаться в достоверности полученных результатов.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы, представленные в автореферате диссертации, являются логическим завершением выполненного экспериментального научного исследования, корректны, убедительны, и в полной мере раскрывают научную новизну и теоретическую/практическую значимость работы. Результаты исследования Родного А.Я. прошли достаточную апробацию, широко представлены на 7 научных конференциях и в виде 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Следует отметить, что работа выполнялась при поддержке грантов государственных фондов, с прохождением высокоуровневой экспертизы, что еще раз подчеркивает актуальность и новизну выбранной темы исследования.

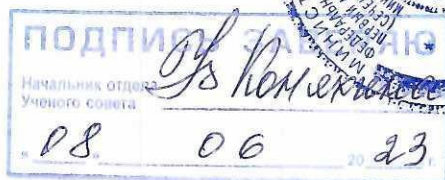
К автореферату имеются следующие замечания. В разделе «личный вклад автора» не указано, какую роль сыграл автор диссертационного исследования в работе на культуре клеток, при сборке аденоассоциированных вирусных конструкторов и в микроскопическом анализе. В разделе «экспериментальные животные» отсутствует описание мышей линии ASC, на которых проводился один из экспериментов. При этом, это описание

встречается в обсуждении полученных результатов. Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности представленного исследования.

Содержание автореферата свидетельствует, что диссертационная работа Александра Ярославовича «Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT7 рецепторов в мозге на регуляцию нормального и депрессивно подобного поведения и пластичность серотониновой системы мозга» соответствует всем требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Родный А.Я., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Даю добровольное согласие на обработку и передачу моих персональных данных.

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)



Кудлай Д.А.

Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр2

Email: rectorat@staff.sechenov.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы
Родного Александра Ярославовича на тему:
«ВЛИЯНИЕ СВЕРХЭКСПРЕССИИ ГЕНА 5-НТ₇ РЕЦЕПТОРОВ
В МОЗГЕ НА РЕГУЛЯЦИЮ НОРМАЛЬНОГО И
ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ И ПЛАСТИЧНОСТЬ
СЕРОТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных

Несомненная актуальность диссертационного исследования Родного А. Я. обоснована широкой распространенностью депрессивных расстройств, сложностью механизмов их формирования, необходимостью уточнения роли 5-НТ системы в патогенезе депрессий. Учитывая данные о важности соотношения 5-НТ₇/5-НТ_{1А} в регуляции функционирования серотониновой системы, автор ставит целью своей работы изучение влияния экспериментально повышенной экспрессии гена 5-НТ₇ рецепторов в разных структурах мозга на функциональное состояние 5НТ системы и на регуляцию нормального и депрессивно-подобного поведения.

Автором в работе четко сформулированы цель, задачи и методология, базирующаяся на применении высокотехнологичных современных молекулярно-генетических методах; тестирование поведенческих эффектов сверхэкспрессии гена 5-НТ₇ рецепторов проведено на мышах линии C57Bl/6J, а также линии ASC/Icg с генетически детерминированным депрессивно-подобным поведением.

Научная ценность проведенного исследования заключается в том, что автором впервые выявлены антидепрессивный эффект у мышей линии ASC/Icg и снижение уровня поведенческого отчаяния у мышей линии C57Bl/6J в результате сверхэкспрессии 5-НТ₇ рецептора в ядрах шва среднего мозга. Установлено также, что сверхэкспрессии 5-НТ₇ рецептора во фронтальной коре вызывает депрессивно-подобное поведение у мышей линии C57Bl/6J. Получены новые данные о структурно-специфичном участии 5-НТ₇ рецептора в механизмах регуляции серотониновой системы мозга, подтверждающие роль гетеродимеризации 5-НТ₇/5-НТ_{1А} в подавлении активности 5-НТ_{1А}.

Результаты исследования имеют потенциальную практическую значимость как теоретическая база для разработки новых антидепрессантов на основе химических соединений, воздействующих на 5-НТ₇ рецепторы.

Структура изложения автореферата дает полное представление о содержании диссертации, выводы полностью соответствуют задачам исследования. По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 5 статей – в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для представления результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертации освещены на научных форумах различного уровня.

Таким образом, диссертационное исследование Родного А. Я. на тему: «Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT₇ рецепторов в мозге на регуляцию нормального и депрессивноподобного поведения и пластичность серотониновой системы мозга» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение проблемы гетеродимеризации 5-HT₇/5-HT_{1A} в регуляции функциональной активности 5-HT системы мозга и поведения, имеющее существенное значение для физиологии человека и животных. Данная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Главный научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии
НИИ психического здоровья Томского НИМЦ
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
Ветлугина Т.П.

20.06.2023

Ветлугина Тамара Парфеновна, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.
Тел. раб. (3822) 724-415; e-mail: vetluga21@mail. ru

Сведения об организации:

Научно-исследовательский институт психического здоровья
Томского национального исследовательского медицинского центра
Российской академии наук.

Почтовый адрес: 634014, тел./ факс (3822) 72 43 79/ 72 44 25,
e-mail: mental@tnimc.ru

Подпись профессора Т. П. Ветлугиной заверяю
Учёный секретарь НИИ психического здоровья
кандидат биологических наук



Л. А. Левчук

20.06.2023

Отзыв

на автореферат диссертации Родного Александра Ярославовича
«ВЛИЯНИЕ СВЕРХЭКСПРЕССИИ ГЕНА 5-НТ7 РЕЦЕПТОРОВ В МОЗГЕ НА РЕГУЛЯЦИЮ НОРМАЛЬНОГО И ДЕПРЕССИВНОПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ И ПЛАСТИЧНОСТЬ СЕРОТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных

Изучение эффекта гетеродимеризации между 5-НТ1А и 5-НТ7 рецепторами в норме и при патологии является актуальным для понимания нейробиологических механизмов депрессии и разработки новых, более эффективных методов терапевтического воздействия.

Целью диссертационной работы А.Я. Родного было изучение влияния экспериментально повышенной экспрессии гена 5-НТ7 рецепторов в ядрах шва среднего мозга и фронтальной коре на регуляцию нормального и депрессивно-подобного поведения, а также на функциональное состояние 5-НТ системы мозга.

В работе показано, что аденоассоциированный генетический конструкт доставляет в клетки и обеспечивает экспрессию плазмиды pAAV_Syn_HTR7-EGFP, кодирующей 5-НТ7 рецептор, меченный флуоресцентным белком EGFP, как в первичной культуре гиппокампальных нейронов *in vitro*, так и в целевых структурах мозга мыши (средний мозг и фронтальная кора) *in vivo* и приводит к оверэкспрессии белка 5-НТ7-EGFP. Такая оверэкспрессия 5-НТ7 рецептора в области ядер шва среднего мозга снижает уровень поведенческого отчаяния у мышей линии C57Bl/6J, демонстрирует антидепрессивный эффект у мышей линии ASC/Isq с генетической предрасположенностью к депрессивно-подобному поведению, а также влияет на функциональное состояние 5-НТ системы мозга. Оверэкспрессия 5-НТ7 рецептора во фронтальной коре вызывает депрессивно-подобное поведение и понижение катаболизма серотонина у мышей линии C57Bl/6J без существенных изменений экспрессии ключевых генов серотониновой системы мозга.

В работе использованы адекватные задачам современные экспериментальные подходы и корректные методы статистической обработки полученных данных. Результаты работы вносят вклад в понимание роли взаимодействия 5-НТ1А и 5-НТ7 рецепторов в механизмах регуляции 5-НТ системы мозга, ассоциированных с депрессивноподобным поведением. В дальнейшем полученные результаты могут послужить основой для разработки новых препаратов, мишенью для которых станут взаимодействия между рецепторами серотонергической системы.

По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах и изданиях из списка ВАК

Таким образом, диссертационная работа Родного Александра Ярославовича «Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT7 рецепторов в мозге на регуляцию нормального и депрессивноподобного поведения и пластичность серотониновой системы мозга» по актуальности темы, объему выполненных автором исследований, новизне полученных данных и их научно-практической значимости, опубликованным результатам диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. «Физиология человека и животных» (биологические науки).

Доктор биологических наук, профессор
главный научный сотрудник, руководитель
лаборатории функциональной биохимии нервной системы
ФГБУН Институт высшей нервной деятельности
Нейрофизиологии РАН

Адрес: 117485, Россия, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5А

Тел.: +7(495)334-70-00

e-mail: nata_gul@ihna.ru

23.06.2023

Гуляева Наталия Валерьевна

Подпись т. Гуляевой Н.В.

УДОСТОВЕРЯЮ

Зав. канц. ИБНД и НО

Кузьмина А.

23.06.2023



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Родного Александра Ярославовича на тему «Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT₇ рецепторов в мозге на регуляцию нормального и депрессивноподобного поведения и пластичность серотониновой системы мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Депрессивные расстройства человека и поиски путей их терапии – значимая проблема современной медицины, в связи с чем большое значение уделяется экспериментальному изучению депрессивно-подобных состояний на лабораторных моделях. При этом очевиден высокий уровень сложности этой проблемы, связанной и с генотипическими особенностями организма, со средовыми воздействиями и с таким серьезным фактором, как генотип-средовые взаимодействия. Серотониновая система мозга очень сложна, а большое число серотониновых рецепторов делает ее анализ чрезвычайно трудным. Работа А. Я. Родного посвящена эффектам изменений в сложных взаимодействиях 5-HT рецепторов двух типов, как результата изменения экспрессии одного из этих рецепторов. Хотя гетеродимеризация 5-HT_{1A}/5-HT₇ в работе непосредственно не изучалась, полученные данные позволяют делать достаточно обоснованные заключения о последствиях проведенного генетического вмешательства. Данное воздействие на мозг анализировалось в связи с функцией регуляции депрессии, точнее поведения животных, сходного с депрессией человека, у мышей двух линий – C57BL/6J и ASC/Icg (как генетической модели депрессии). Таким образом, целью данной диссертационной работы был анализ изменений в мозге и в поведении животных при искусственном повышении экспрессии гена 5-HT₇ рецептора, как в основном ядре серотониновой системы – дорсальном ядре шва, так и во фронтальной коре, важной проекционной зоне серотонинергических волокон. Это определило и конкретные цели исследования, которые, в целом, были достигнуты. В работе описывается разработанная система провокации сверхэкспрессии 5-HT₇ рецепторов в нейронах, проанализированы изменения поведения животных двух генотипов при изменении экспрессии этого гена в среднем мозге и во фронтальной коре, а также реакция на это воздействие в ключевых элементах 5-HT системы и в метаболизме серотонина. В работе впервые показано, что усиленная экспрессия 5-HT₇ рецептора в ядрах шва отчетливо снизила поведенческие проявления депрессивного поведения как у «депрессивной» линии ASC, так и у нормальных, в целом, мышей линии C57BL/6J. В рамках данной проблемы результаты, полученные в работе, могут быть важными для актуальной медицинской проблемы поиска новых антидепрессантов. В то же время автор показал, что данное «генно-инженерное» вмешательство в

работу нейронных сетей фронтальной коры приводит к проявлению депрессивно-подобного поведению мышей линии C57BL/6J. Эти данные чрезвычайно важны, поскольку отражают сложную функциональную роль гетеродимеров 5-HT_{1A}/5-HT₇ и заставляет задуматься о дифференциальной функции 5-HT₇ рецептора в зависимости от конкретной структуры мозга, где может быть обнаружена его экспрессия.

Суммируя данные работы А.Я. Родного, можно заключить, что она содержит новый, сложный в методическом отношении экспериментальный материал, достоверность которого не подлежит сомнению, и который надлежащим образом обработан. Автореферат иллюстрирован оригинальными фотографиями и четкими гистограммами, убедительно показывающими результаты исследования. Выводы диссертации отличаются четкостью и показывают значимость проведенного исследования. Следует отметить, что в тексте автореферата встречается ряд неудачных выражений (например, «нейрональные клетки», пресинаптические 5-HT нейроны, терминальные области мозга, антидепрессивно-подобное поведение, последовательные срезы мозга и др.). Это, разумеется, не снижает общей высокой оценки данной диссертационной работы и текста автореферата *per se*, в котором четко изложены результаты и дано их аргументированное обсуждение.

Резюмируя сказанное выше, следует заключить, что диссертационная работа на тему: «Влияние сверхэкспрессии гена 5-HT₇ рецепторов в мозге на регуляцию нормального и депрессивноподобного поведения и пластичность серотониновой системы мозга» соответствует существующим требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Родной А.Я., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 01.05.05 Физиология человека и животных.

Ведущий научный сотрудник
кафедры высшей нервной деятельности
Биологического ф-та МГУ имени М.В. Ломоносова,
доктор биологических наук

И.И. Полетаева

Полетаева И.И.

22.06.2023

Учреждение:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Адрес: 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1,
Телефон 8 (495) 939-10-00, info@rector.msu.ru

ПОДПИСЬ РУКИ *Полетаев*
ЗАВЕРЯЮ

Документовед биологического факультета МГУ

22.06.2023

