

Аннотация цикла научных трудов

«Роль рецепторов следовых аминов в проявлении электрофизиологических эндофенотипов шизофрении», представленного для участия в конкурсе на соискание премии СПбГУ "За научные труды", в категории за вклад в науку молодых ученых.

Авторы: к.б.н., н.с. Дмитриева Е.С., к.б.н., н.с. Князева В.М.

Выдвигаемый на конкурс цикл работ, включающий 6 статей, опубликованных в период 2018 - 2019 гг., посвящен изучению роли рецепторов следовых аминов (trace-amine associated receptors) в проявлении эндофенотипов шизофрении на модели грызунов. Многочисленные исследования подтверждают, что следовые амины и их рецепторы выступают в качестве нейромодуляторов, играя важную биологическую роль в центральной нервной системе млекопитающих (см. обзоры Berry, 2004; Berry et al., 2017; Gainetdinov et al., 2018). Членами семейства рецепторов следовых аминов, гены которых широко экспрессируются в центральной нервной системе человека, являются, в том числе, рецепторы 1 и 5 типов (Gainetdinov et al., 2018). Установлено, что изменение концентрации следовых аминов тесно связано с возникновением различных психических заболеваний, таких как депрессия, болезнь Альцгеймера, гиперактивность внимания, болезнь Паркинсона и шизофрения (Boulton, 1980; Branchek and Blackburn, 2003; Pei et al., 2016; Lindemann and Hoener, 2005; Zucchi et al., 2006; Berry, 2007; Sotnikova et al., 2009).

В рамках концепции эндофенотипов шизофрении для диагностики и контроля развития заболевания предлагается использовать определенные, генетически детерминированные признаки, обладающие большей специфичностью, чем клинические симптомы (Holzman, 1992, 1996; Gottesman, Gould, 2003; Braff, Light, 2005; Bearden, Freimer, 2006; Turetsky et al., 2007). Активные поиски валидного и высокоспецифичного диагностического инструмента, а также объективного критерия оценки эффективности психофармакотерапевтических вмешательств позволило рассматривать в качестве нейрофизиологических эндофенотипов шизофрении ряд электрофизиологических показателей, таких как сенсорный гейтинг P50 (СГ), негативность рассогласования (НР) и компонент вызванных потенциалов P300 (Turetsky et al., 2007; Greenwood et al., 2007; Swerdlow et al., 1994; Clementz et al., 1998; Greenwood et al., 2019).

Научно-исследовательская работа коллектива авторов сосредоточена на изучении воздействия агонистов рецепторов следовых аминов 1 и 5 типов (TAAR1 и TAAR5) на комплекс из двух наиболее перспективных для изучения электрофизиологических эндофенотипов шизофрении, таких как негативность рассогласования (НР) и сенсорный гейтинг (СГ) (Light, Swerdlow, 2015) у крыс и мышей. В ходе проведения исследований было впервые продемонстрировано влияние агонистов TAAR1 и TAAR5 на амплитудно-частотные характеристики вызванных потенциалов мозга грызунов, а также установлено противоположное действие указанных агонистов, что позволяет предположить наличие антагонистических отношений между этими двумя рецепторами в нервной системе.

Было обнаружено, что введение агониста TAAR1 вызывает значительное повышение индекса СГ (Aleksandrov et al., 2019d), а также увеличение НР-подобного ответа (Aleksandrov et al., 2019c) у мышей. С другой стороны, введение агониста TAAR5 оказывает противоположный эффект, а именно значительно снижает индекс СГ у крыс (Aleksandrov et al., 2018a), а также приводит к уменьшению амплитуды и увеличению латентности вызванных потенциалов в парадигме исследования СГ у мышей (Aleksandrov et al., 2019b). В парадигме исследования негативности рассогласования введение агониста TAAR5 уменьшает НР-подобный ответ. Следует отметить, что введение агониста TAAR5 также увеличивает амплитуду позднего положительного компонента вызванных потенциалов как у мышей, так и у крыс (Aleksandrov et al., 2018b). Кроме того, было установлено, что сразу после введения агониста TAAR5 у мышей развиваются нарушения двигательной активности (Aleksandrov et al., 2019a), которые во многом напоминают

черты поздней дискинезии человека во время длительного приема психотропных препаратов.

Авторы предполагают, что изменение индекса СГ и НР-подобного ответа под действием агонистов TAAR1 и TAAR5 обусловлено их нейромодулирующим воздействием на системы классических моноаминов. Увеличение индекса СГ и НР-подобного ответа у мышей после инъекции агониста TAAR1 дают основание предполагать, что активация TAAR1 может помочь нормализовать электрофизиологические нарушения, сопровождающие различные патологические состояния, в том числе шизофрению. С другой стороны, снижение амплитуды и латентности ВП в парадигме исследования СГ, а также НР-подобного ответа после инъекции агониста TAAR5 позволяет предположить, что TAAR5 вносят потенциальный вклад в патофизиологию расстройств шизофренического спектра.

Представленные результаты имеют большое значение для понимания природы патофизиологии расстройств шизофренического спектра. Были получены данные, подтверждающие вклад рецепторов СА в регуляцию ряда психофизиологических процессов, нарушаемых при шизофрении. Предполагается, что TAAR1 и TAAR5 рецепторы оказывают противоположно направленное действие на ряд электрофизиологических и поведенческих показателей, что может послужить основой для разработки нового поколения антипсихотических препаратов, которые не только позволят компенсировать нарушения при заболеваниях шизофренического спектра, но и предотвратить моторные осложнения, возникающие при длительном лечении существующими антипсихотическими препаратами.