

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ростовский государ-
ственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



д.м.н., профессор

Шлык С.В.

2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Сидоровой Юлии Владимировны «Исследования синаптических механизмов нарушения поведения животных при моделировании патологии и разработка возможности их фармакологической коррекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Когнитивно-эмоциональные расстройства при различной соматической патологии имеет двойственную, как специфическую, так и стрессогенную природу, что в значительной мере затрудняет их фармакотерапию. За счет применения средств патогенетической терапии на начальных этапах заболевания развитие подобного рода эмоциональных и когнитивных нарушений еще можно предотвратить. В том же случае, если продолжительность заболевания составляет не менее 2-х – 4-х недель, в головном мозге могут возникать значимые морфо-функциональные изменения, которые слабо подвержены реверсии, и на которые лекарственные средства патогенетической направленности могут не оказывать существенного влияния. Также необхо-

димо отметить, что медикаментозное воздействие на нарушенные при соматических заболеваниях психические процессы затруднено отсутствием четких представлений о нейрофизиологических и нейрохимических основах механизмов их патогенеза. В этой связи диссертационная работа Сидоровой Ю. В., посвященная анализу нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе депрессивных, тревожных и мнестических нарушений при экспериментальной патологии - сахарном диабете, хроническом воспалении и глюкокортикоидной интоксикации, а также адекватному и рациональному подбору лекарственных средств коррекции этих нарушений, представляет безусловный как теоретический, так и практический интерес. Во многом значение успешного предупреждения и купирования нарушений психического состояния у больных соматического профиля обусловлено также тем обстоятельством, что психические расстройства, в первую очередь, депрессивного характера зачастую ухудшают и течение, и прогноз основного заболевания.

Научная новизна исследования

В рецензируемом диссертационном исследовании впервые показано, что нарушения пластических свойств глутаматергических синапсов проекционных нейронов медиальной префронтальной коры головного мозга определяют возрастание уровня депрессивности, наблюдаемое на экспериментальных моделях сахарного диабета, хронического воспаления и длительной экспозиции дексаметазона у крыс. Автором продемонстрировано, что вышеуказанные синаптические механизмы не играют существенной роли при повышении уровня тревожности при моделировании хронического воспаления, однако вовлечены в формирование данной поведенческой реакции при моделировании сахарного диабета и хронической интоксикации дексаметазоном. Также Сидоровой Ю.В. установлено, что выявленные нарушения синаптической пластичности обуславливают и ухудшение воспроизведения навыков обучения. Показано, что, несмотря на наблюдаемые принципиально сходные стереотипные нарушения поведения при моделировании вышеозначенной

патологии, нарушения синаптических процессов в коре головного мозга не идентичны и порой принципиально различаются, что может затруднять их фармакологическую коррекцию.

Корреляционный анализ влияний широкого профиля изучаемых в работе лекарственных веществ на поведение и синаптические процессы в головном мозге крыс указывает на наличие достоверных связей между повышением депрессивности и замедлением воспроизведения навыка обучения с угнетением развития длительной потенциации синаптической передачи в префронтальной коре головного мозга, а рост уровня тревожности при анализируемой экспериментальной патологии имеет многокомпонентную нейрофизиологическую организацию.

Большинство использованных лекарственных веществ проявляет лишь частичную корrigирующую активность в отношении основной триады нарушений поведения. Исключением на общем фоне выступает лишь верапамил, умеренно ослабляющий все наблюдаемые поведенческие нарушения.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Результаты проведенных Сидоровой Ю.В. исследований позволяют объективно оценить нейрохимические и нейрофизиологические изменения, происходящие в центральных структурах лимбической системы, гиппокампе и медиальной префронтальной коре головного мозга и участвующем в формировании когнитивных и эмоциональных реакций и их нарушений, сопровождающихся психическими расстройствами при моделировании соматической патологии. Следует подчеркнуть, что в рецензируемом диссертационном исследовании дана предметная оценка сильных и слабых сторон традиционных психофармакологических средств, используемых для медикаментозной коррекции изучаемой экспериментальной патологии. Сделано это в целях подбора оптимальной стратегии психофармакокоррекции как на уровне поведенческих реакций, так и на уровне нейрофизиологических и

нейрохимических процессов в тканях головного мозга и, прежде всего, в лимбической системе.

Результаты проведенного исследования включены в материалы лекций и практических занятий со студентами на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии, патологической физиологии, семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Используются они и в научно-исследовательской работе вышеупомянутых кафедр.

Структура и содержание работы

В проведённом диссертационном исследовании использовался комплексный подход по изучению патогенеза эмоциональных и мнестических нарушений при моделировании сахарного диабета, асептического воспаления, хронической экспозиции дексаметазона как на уровне поведенческих реакций, так и на уровне клеточных и субклеточных процессов. Сопоставление влияний изучаемых лекарственных веществ на разных уровнях позволило получить объективную информацию относительно оптимальных направлений фармакокоррекции указанных состояний.

Комплекс методов, использовавшихся в работе, включал в себя исследования поведенческой активности, электрофизиологические методы, метод анализа переживающих срезов головного мозга крыс, статистические методы.

Дизайн исследования соответствовал международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997).

В качестве теоретической и методологической основы применялись методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств отечественных и зарубежных специалистов по данной проблеме, с применением рекомендованных методов статистической обработки данных.

Рассматриваемая диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 171 источник, из которых 44 – отечественных и 127 – зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 24 рисунками и 11 таблицами.

Раздел Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационного исследования. В нем приведены цель и задачи рецензируемой работы, ее новизна и научно-практическая значимость, а также методология проводившихся исследований, сформулированы положения, выносимые на защиту, охарактеризованы внедрение и апробация результатов исследования, степень их достоверности, личный вклад автора.

В обзоре литературы проведен детальный анализ современных представлений о депрессивном синдроме, высоко коморбидном с тревожными и миастическими расстройствами при соматической патологии. Автором четко проставлены акценты в отношении тех нюансов анализируемой проблематики, которые к настоящему времени остаются все еще недостаточно изученными и требуют дальнейшего тщательного анализа, что, в частности, и обусловило поставленную в исследовании цель и вытекающие из нее задачи.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны используемые в работе метод переживающих срезов головного мозга, электрофизиологический метод регистрации биоэлектрической активности нейронов в срезах головного мозга; методы изучения поведенческой активности крыс, позволяющие оценить уровень их депрессивности и тревожности, а также воспроизвести ранее приобретенный навык обучения. Описаны методы экспериментального моделирования изучаемой патологии, статистические методы обработки полученных результатов, охарактеризованы используемые в работе фармакологические и лекарственные вещества.

В третьей главе описаны нарушения релейных и пластических свойств глутаматергических синапсов дорсального гиппокампа и медиальной пре-

фронтальной коры головного мозга на фоне развития аллоксанового сахарного диабета у крыс, охарактеризованы их ключевые проявления и проанализированы эффекты инсулина, антидепрессантов имипрамина и флуоксетина блокатора кальциевых каналов верапамила и анксиолитика диазепама. Нарушения синаптической пластичности в коре головного мозга и гиппокампе крыс в форме угнетения длительной потенциации, но усиления развития длительной депрессии синаптической передачи сопровождались триадой поведенческих нарушений: возрастанием уровней депрессивности и тревожности и существенным замедлением воспроизведения навыка обучения. В отличие от инсулина, подавлявшего лишь гипергликемию, используемые в исследовании верапамил и психофармакологические средства полностью или частично реверсировали индуцированные сахарным диабетом синаптические и поведенческие нарушения, причем антидепрессанты обращали нарушения поведения крыс (но только после их двухнедельного введения), диазепам быстро нормализовал уровень тревожности, вызывая при этом дальнейшее повышение уровня депрессивности, и лишь верапамил быстро, но умеренно ослабляет все поведенческие нарушения.

В материалах четвертой главы продемонстрировано угнетение как релейных, так и пластических свойств синапсов префронтальной коры головного мозга в условиях хронического воспаления. На фоне снижения амплитуд возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) пирамидных нейронов автором выявлено увеличение амплитуд NMDA-компонентов ВПСП, реверсируемое нимесулидом, но не парацетамолом, антидепрессантами и кетамином. Нарушения синаптической пластичности в коре головного мозга ослаблялись всеми исследуемыми веществами, за исключением диазепама. Корреляционным анализом показано возрастание уровня депрессивности и замедление воспроизведения навыка обучения у крыс при угнетении как длительной потенциации, так и длительной депрессии синаптической передачи в префронтальной коре головного мозга. Увеличение же тревожности крыс при хроническом воспалении, имеющее сложную, многокомпонентную

нейрофизиологическую природу, подавлялось, по данным автора, имипрамином, верапамилом, кетамином и диазепамом.

Данные, представленные в пятой главе диссертационной работы, свидетельствуют о том, что хроническое воздействие дексаметазона индуцирует выраженные нарушения синаптической передачи в префронтальной коре головного мозга, что проявляется снижением амплитуд как ВПСП пирамидных нейронов, так и их NMDA-компонентов. По аналогии с сахарным диабетом длительное воздействие дексаметазона сопровождается угнетением развития длительной потенциации, но облегчением длительной депрессии синаптической передачи, подавляемым, прежде всего, антидепрессантами и верапамилом. Сравнительным анализом установлено, что антидепрессанты оказывают выраженный эффект в плане коррекции повышенного уровня депрессивности, не влияя при этом на уровень тревожности и воспроизведение навыка условной реакции активного избегания (УРАИ). Диазepam снижает повышенный уровень тревожности, не изменяя в то же время повышенного уровня депрессивности и даже усугубляя нарушение воспроизведение УРАИ. И лишь верапамил проявляет умеренную корректирующую активность на всю триаду нарушений поведения в условиях хронического введения дексаметазона.

В главе «Обсуждение» автором осуществлен детальный анализ взаимосвязи между нарушениями поведения, с одной стороны, и нарушениями функциональной активности синаптического аппарата медиальной префронтальной коры головного мозга, с другой, а также влияния на эти процессы изучаемых лекарственных средств.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, 5 из которых – в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат диссертации

Автореферат диссертации оформлен согласно нормативным требованиям. Представленные в нем материалы соответствуют и полностью раскрывают содержание диссертационной работы. Каких-либо замечаний по содержанию автореферата и его оформлению нет.

Выводы и практические рекомендации

Диссертационная работа содержит 6 выводов и 2 научно-практические рекомендации. Все они вполне обоснованы и логично вытекают из содержания работы. Степень обоснованности и достоверности полученных положений, выводов и заключений следует признать высокой, что обеспечивается достаточным объемом изученного материала и качеством его обработки.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Сидоровой Юлии Владимировны «Исследования синаптических механизмов нарушения поведения животных при моделировании патологии и разработка возможности их фармакологической коррекции», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора И.И.Абрамеца и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной и имеющей большое научно-практическое значение задачи, связанной с разработкой доклинических методов коррекции нарушений психических процессов, возникающих при различной соматической патологии.

По актуальности, научной новизне, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 102 от 10.01.2002 г.

рации от 24.09.2013 г. №842, а ее автор, Сидорова Юлия Владимировна, до-
стоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специ-
альности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и обсужден на заседании кафедры фармакологии и
клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный меди-
цинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(протокол №2 от «31» августа 2018 года).

Профессор кафедры фармакологии и
клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н.

Д. П. Хлопонин

Специальность, по которой защищена
докторская диссертация Д.П. Хлопонина –
14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Подпись профессора кафедры фармакологии
и клинической фармакологии РостГМУ
д.м.н. Д.П. Хлопонина заверяю.

Ученый секретарь ученого Совета
ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ,
д.м.н., доцент

Н.Г.Сапронова



ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России
Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Телефон: +7 (863) 250-42-00
Факс: +7 (863) 201-43-90
e-mail: okt@rostgmu.ru
сайт: www.rostgmu.ru

В диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Сидоровой Юлии Владимировны «Исследования синаптических механизмов нарушения поведения животных при моделировании патологии и разработка возможности их фармакологической коррекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Адрес организации	344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Контактный телефон	+7(863)250-42-00
Адрес электронной почты, сайт	okt@rostgmu.ru, www.rostgmu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, Ректор ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Контактная информация: Тел: +7(863)250-42-00; e-mail: shlyk_sw@rostgmu.ru
Сведения о заместителе руководителя ведущей организации по научной работе	Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Контактная информация: Тел: +7 (863) 250-42-01; e-mail: volkova_ni@rostgmu.ru
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Хлопонин Дмитрий Петрович, д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России Контактная информация: Тел: +7 (863)201-44-27; e-mail: kholponin_dp@rostgmu.ru

**Основные работы
(за последние 5 лет)**

1. Влияние церебропротективных средств на развитие окислительного стресса при экспериментальной ишемии головного мозга крыс / Ганцгорн Е.В., Колмакова Т.С., Макляков Ю.С., Хлопонин Д. П. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 10 – 13.
2. Патофизиологические основы современной фармакотерапии острой ишемии головного мозга. Место ноотропов и антиоксидантов в нейропротекции / Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 2 (12). – С. 4 – 12.
3. Показатели количественной фармако-ЭЭГ при острой ишемии головного мозга и их динамика в условиях применения ноотропов / Макляков Ю.С., Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П. // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №1. – С. 14 – 23.
4. Морфо-фармакологический анализ нейропротекторной активности ноотропов и мелаксена при острой ишемии головного мозга у крыс / Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Хлопонин П.А. // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 1. – С. 43 – 46
5. Депрессивные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, влияние на прогноз / Иванченко Д.Н., Дорофеева Н.П., Шлык С.В. // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 1. – С. 28 – 32
6. Информативность маркеров системного воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: влияние симптомов депрессии и ревматоза в анамнезе. / Орехова Ю.Н., Иванченко Д.Н., Дорофеева Н.П. // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – № 9. – С. 70 – 79.
7. Количественный фармако-ЭЭГ анализ активности ноотропов и их комбинаций с мелаксеном при глобальной ишемии головного мозга у крыс / Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. // Биомедцина. – 2015. – № 3. – С. 87 – 94
8. Анализ выживаемости и частотно-пространственной организации ЭЭГ крыс при глобальной ишемии головного мозга / Ганцторн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. // Кубанский медицинский вестник. – 2017. – № 2 (163). – С. 43 – 49.

9. Evaluation efficiency of modern antidepressants by means of quantitative pharmaco-EEG / O.M.Kudelina, D.P.Khlopomin, Y.S.Maklyakov, V.G.Zaika, E.V.Gantsgorn // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, № 4. – P. 12 – 20. doi:10.18413/2500-235X-2016-2-4-12-20
10. Экспериментально-клинический анализ сравнительного влияния валльдоексана и флуоксетина на параметры фармако-ЭЭГ / Куделина О.М., Назаров В.Б., Макляков Ю.С., Хлопонин Д.П., Заика В.Г. // Биомедицина. Москва. – 2015. – № 1. – С 24 – 35

Н.Г.Сапронова



Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ,
д.м.н., доцент