

## **Отзыв**

официального оппонента о диссертации Сидоровой Юлии Владимировны на тему: «Исследования синаптических механизмов нарушения поведения животных при моделировании патологии и разработка возможности их фармакологической коррекции», предоставленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в докторский 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**

Проблемы психической патологии, сопряжённой с соматической, в настоящее время актуальны, как в практическом, так и в теоретическом аспектах. Несмотря на большое количество отечественных и зарубежных работ, посвящённых данной тематике, многие вопросы распространённости, диагностики, патогенеза, клинической динамики и реабилитации остаются спорными и не вполне ясными. Одним из основных факторов, определяющих внимание к этой сфере, является тенденция к неуклонному росту количества пациентов с психическими нарушениями на фоне соматической патологии. Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия этих нарушений рассматриваются как серьёзная социально-экономическая проблема современного общества. 5 из 10 основных причин нетрудоспособности в большинстве стран мира имеет отношение к психическим и поведенческим расстройствам. Более 50% пациентов общего профиля имеет коморбидную психическую патологию. Дефицит знаний о нейрофизиологических и нейрохимических механизмах, лежащих в основе психических расстройств и нарушений поведения на фоне соматической патологии, безусловно затрудняют их медикаментозное лечение. Это определяет актуальность экспериментального исследования, выяснить какие изменения синаптических механизмов лежат в основе эмоциональных и когнитивных расстройств при моделировании соматической патологии. Понимание этого позволит определить направление поиска лекарственных веществ, которые в полной мере удовлетворяли бы клинических специалистов.

### **Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В эксперименте продемонстрировано, что в основе возрастания уровня депрессивности при моделировании сахарного диабета, хронического асептического воспаления и длительном введении глюкокортикоидов лежит нарушение пластических свойств (длительной депрессии и длительной

потенциации) глутаматергических синапсов проекционных нейронов медиальной префронтальной коры. Аналогичным образом эти синаптические механизмы предопределяют возрастание уровня тревожности при моделировании сахарного диабета и хроническом воздействии дексаметазона, хотя при моделировании хронического асептического воспаления к этим присоединяются и другие механизмы. Показано, что нарушения воспроизведения навыков обучения также имеют в своей основе изменения синаптической пластичности, в виде угнетения развития длительной потенциации. Проанализирована эффективность используемых лекарств в плане восстановления нарушений как синаптических процессов, так и поведения.

#### **Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Степень обоснованности научных положений и проведенных исследований вытекает из методологически грамотного планирования и тщательного выполнения экспериментального исследования, подтверждается использованием в качестве теоретической основы фундаментальных научных трудов отечественных и зарубежных исследователей.

Для диссертационной работы автором выбраны современные методики сбора и обработки исходных данных. Эксперименты проведены на достаточном количестве лабораторных животных, с соблюдением правил содержания и гуманным к ним отношением, регламентируемым ВОЗ по экспериментальной работе с использованием лабораторных животных. Использовались современные методики исследований на сертифицированном оборудовании. Все основные положения диссертационной работы аргументированы. Анализировались результаты современными методами медицинской статистики.

#### **Научно-практическая значимость исследования**

Теоретическая значимость работы Сидоровой Ю.В. заключается в системном подходе к изучению патогенетических механизмов нарушений поведения при моделировании сахарного диабета, хронического асептического воспаления и длительном введении глюкокортикоидов. Автором показаны нарушения релейных и пластических свойств глутаматергических синапсов проекционных нейронов медиальной префронтальной коры, приводящих к психоэмоциональным нарушениям при моделируемой патологии. Эффективность некоторых используемых лекарственных веществ является

предпосылкой для дальнейшего изучения, с целью практического использования.

### **Оценка содержания диссертации, её завершенность**

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 171 источников, из них 44 отечественных и 136 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 11 таблицами.

Во **введении** обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, приведены данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы. Представлены основные положения, выносимые на защиту, представлены результаты апробации результатов и сведения об их публикациях.

В **обзоре литературы** обстоятельно изложены современные данные о депрессивном и тревожном синдромах при хроническом воспалении и боли, сахарном диабете и гиперкортизолемии. Приведены данные отечественных и зарубежных авторов о нейрохимических и нейрофизиологических нарушениях в структурах головного мозга при депрессивном синдроме на фоне соматической патологии.

Глава диссертации, посвящённая **материалам и методам** включает подробное описание и характеристику используемых экспериментальных методик: поведенческих; методику электрофизиологического исследования электрической активности нейронов в срезах мозга; метод переживающих срезов мозга; методики моделирования экспериментальной патологии. Описаны все фармакологические и лекарственные вещества, дозировки и способы их введения экспериментальным животным. Изложены методы статистической обработки полученных данных.

Полученные результаты представлены в трёх главах.

В **третьей главе** описаны нарушения релейных и пластических свойств глутаматергических синапсов дорсального гиппокампа и медиальной префронтальной коры на фоне экспериментального сахарного диабета у крыс. Базальный уровень глутаматергической передачи существенных изменений не претерпевал, амплитуда НМДА-компоненты пирамидных нейронов гиппокампа и коры достоверно уменьшились. Имело место угнетение развития длительной потенциации, но усиление развития длительной депрессии. Эти нарушения синаптических процессов проявлялись нарушениями поведения: возрастанием уровней депрессивности

и тревожности крыс и замедлением воспроизведения навыка обучения. Повышенный уровень депрессивности обусловлен угнетением экспрессии длительной потенциации в синапсах проекционных нейронов медиальной префронтальной коры. А возрастание тревожности обусловлено усилением развития длительной депрессии синаптической передачи. Используемые лекарственные вещества, за исключением блокатора Ca-каналов верапамила, лишь частично обращали нарушения синаптических механизмов, ведущих к психоэмоциональным нарушениям.

**В четвертой главе** описаны нарушения синаптических процессов в коре и поведения крыс при моделировании хронического асептического воспаления. На фоне хронического воспаления амплитуда фармакологически изолированного НМДА-компоненты пВПСП пирамидных нейронов возрастила, при снижении амплитуды пВПСП пирамидных нейронов. Нарушение пластических свойств, проявлялось угнетением экспрессии как длительной потенциации, так и длительной депрессии синаптической передачи. Вышеописанные нарушения синаптической передачи влекли за собой типичные расстройства поведения в виде повышения уровня тревожности, возрастание депрессивности и затруднение воспроизведения навыка обучения. Анализируя корреляционные связи, влияние лекарственных веществ на синаптические процессы и поведенческие реакции в условиях моделирования хронического воспаления выявлено, что уменьшение уровня депрессивности обнаруживает значимую корреляционную связь с их корректирующим влиянием на развитие длительных потенциаций и депрессии синаптической передачи в пирамидных нейронах префронтальной коры. Также, выявлена значимая корреляционная связь во влиянии лекарственных веществ на скорость воспроизведения навыков обучения и на синаптическую пластичность нейронов коры, что вызвано их способностью восстанавливать не только длительную потенциацию, но и длительную депрессию синаптической передачи.

**В пятой главе** описаны и проанализированы нарушения релейных и пластических свойств глутаматергических синапсов нейронов префронтальной коры при хроническом введении дексаметазона. Наблюдали снижение амплитуды пВПСП, за счет уменьшения НМДА-, и АМРА-компонентов глутаматергической передачи, а также угнетение экспрессии длительной потенциации, но усиление экспрессии длительной депрессии. Как и антидепрессанты блокатор п/зависимых  $\text{Ca}^{2+}$  каналов верапамил облегчал развитие длительной потенциации, но угнетал усиленную экспрессию длительной депрессии, то есть устранили нарушения

синаптической пластичности. Ослабление длительной потенции лежит в основе повышения депрессивности. Это нарушение синаптической пластичности устранили антидепрессанты. Но они не влияли на возросший уровень тревожности, в основе которого лежит ослабление развития длительной депрессии синаптической передачи. Противотревожным действием обладает классический бензодиазепиновый транквилизатор диазепам, угнетающий экспрессию длительной депрессии, но он не влияет на возросшую депрессивность животных, а так же усиливает когнитивные нарушения.

В главе **обсуждение** произведено обоснованное сопоставление полученных результатов с литературными данными.

Диссертацию завершают **выводы**, основанные на результатах анализа полученных диссидентом экспериментальных данных. **Научно-практические** рекомендации представлены в соответствии с целью и задачами исследования.

Материалы исследований опубликованы в 8 печатных работах, в том числе, в 2 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

**Автореферат** отражает основные положения диссертационной работы, оформлен в соответствии с требованиями.

Оформление диссертационной работы в целом не вызывает нареканий, кроме незначительных редакционных поправок, не носящих принципиальный характер. Содержание диссертационного исследования отличается логичностью и полнотой изложения материала. Отмечая теоретическую и практическую значимость диссертационного исследования необходимо уточнить некоторые моменты, которые нуждаются в комментариях соискателя:

1. Если ВПСП сумма их НМДА и АМРА компонентов, почему в условиях хронического воспаления фоне увлечения НМДА компонента амплитуда комплексных ВПСП пирамидных нейронов коры уменьшалась?
2. Какой смысл вкладывается в понятие «патологическая синаптическая пластичность», каковы ее нейрохимические механизмы?
3. Установлено, что кетамину присуще развивающееся через 1-2 часа антидепрессивное действие. Почему в ваших исследованиях вы вводили его на протяжении нескольких дней?

#### **Заключение:**

Диссертационная работа Сидоровой Юлии Владимировны  
«Исследования синаптических механизмов нарушения поведения животных

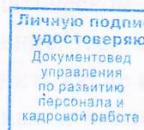
при моделировании патологии и разработка возможности их фармакологической коррекции» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, связанной с разработкой доклинических методов коррекции нарушений психических процессов, возникающих при соматических заболеваниях. Диссертационная работа Сидоровой Ю. В. полностью соответствует критериям, указанным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Правительством Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, установленным для кандидатских диссертаций а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакологи и клиническая фармакология, а её автор Сидорова Юлия Владимировна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор по специальности 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология  
Директор НИИ фармакологии живых систем  
НИУ БелГУ, заведующий кафедрой фармакологии  
и клинической фармакологии ФГАОУ ВО  
«Белгородский государственный  
национальный исследовательский университет»  
Минобрнауки России

М.В.Покровский

Подпись профессора Покровского М.В. подтверждают:

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85  
E-mail:  
D999.071.02@bsu.edu.ru



**СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОЛЧЕНТЕ ПОКРОВСКОМ М.В.**  
 По диссертации Сидоровой Юлии Владимировны «Исследование синаптических механизмов нарушения поведения животных при моделировании патологии и разработка возможности их фармакологической коррекции» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ФИО	Год рождения	Место основной работы (указанием организации, с её ведомственной принадлежностью, города), должность	Ученая степень (с указанием специальности, шифра кафедре специальности и, по которой защищена диссертация)	Ученое звание по специальности, кафедре	Шифр специальности и отрасль науки	Основные 3 работы за последние 3 года
Покровский Михаил Владимирович	1960	Директор НИИ фармакологии живых систем НИУ БелГУ, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России	Доктор медицинских наук 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология	Профессор (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология)	14.03.06-фармакология, клиническая фармакология , медицинские науки	<p>1. ГАМКа рецепторные механизмы противишемического перекрёсткулярного эффекта S-амлоудина никотината. Экспериментальная и клиническая фармакология. Ким Г.А., Ганьшина Г.С., Васильева Е.В., Ковалёв Г.И., Покровский М.В. 2017. Т. 163, №4 с. 431-434</p> <p>2. Морфологические изменения нейронов головного мозга крыс при двух-, четырёхсосудистой моделях ишемического повреждения головного мозга крыс и их коррекция тадикарфиолом в эксперименте. Мартынова О.В., Тверской А.В., Покровский М.В. Современные проблемы науки и образования, 2016. №6 с. 242</p> <p>3. Разработка экспериментальной модели ишемии головного мозга. Молодёжный инновационный вестник. Мысишев О.В., Мартынов М.А., Покровский М.В. 2015. Т.4, №1 с. 383-384</p>

И.о. проректора по науке НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Пересыпкин А.П.

