

Федеральное государственное
автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет
ул. Победы, д.85,
г. Белгород, 308015
Российская Федерация
Тел. +7(4722) 30-12-11
E-mail: Info@bsu.edu.ru
ОГРН 10231011664519; ОКПО 02079230;
ИНН/КПП 3123035312/312301001

Председателю
Диссертационного совета
Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ,
академику РАН, доктору медицинских
наук, профессору Петрову В.И.

Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Зайки Тамары Олеговны на тему: «Экспериментальные исследования церебропротективной активности и ее связи с антидепрессивным действием фармакологических веществ производных бензимидазола и оксиндола», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

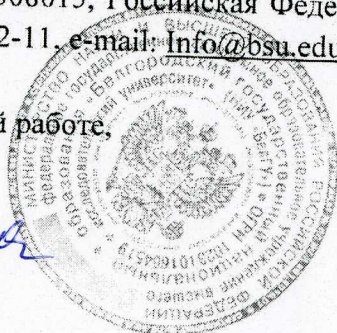
Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованиями п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 и направлен в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ в установленные сроки.

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ректор, д.п.н., профессор О.Н. Полухин; проректор по научной работе к.ф.-м.н. Н.И. Репников (308015, Российская Федерация, город Белгород, улица Победы, дом 85; тел. +7(4722) 30-12-11, e-mail: Info@bsu.edu.ru).

Проректор по научной работе,
к.ф.-м.н.

03.09.2024



 Н.И. Репников

Федеральное государственное
автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет
ул. Победы, д.85,
г. Белгород, 308015
Российская Федерация
Тел. +7(4722) 30-12-11
E-mail: Info@bsu.edu.ru
ОГРН 10231011664519; ОКПО 02079230;
ИНН/КПП 3123035312/312301001

Председателю
Диссертационного совета
Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ,
академику РАН, доктору медицинских
наук, профессору Петрову В.И.

Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Зайки Тамары Олеговны на тему: «Экспериментальные исследования церебропротективной активности и ее связи с антидепрессивным действием фармакологических веществ производных бензимидазола и оксиндола», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

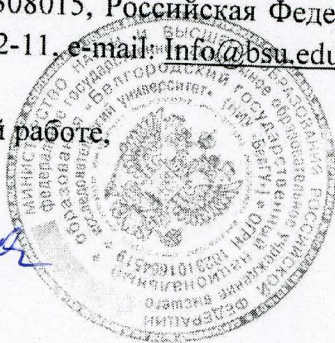
Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованиями п. 24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 и направлен в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ в установленные сроки.

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ректор, д.п.н., профессор О.Н. Полухин; проректор по научной работе к.ф.-м.н. Н.И. Репников (308015, Российская Федерация, город Белгород, улица Победы, дом 85; тел. +7(4722) 30-12-11, e-mail: Info@bsu.edu.ru).

Проректор по научной работе,
к.ф.-м.н.

03.09.2024



 Н.И. Репников

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке Федерального
государственного автономного
образовательного учреждения высшего

образования «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»

Министерство науки и высшего
образования Российской Федерации,

Репников Н.И.

«02» марта 2020г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации на диссертацию Зайки Тамары Олеговны на тему: «Экспериментальные исследования церебропротективной активности и ее связи с антидепрессивным действием фармакологических веществ производных бензимидазола и оксиндола», 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

Нарушения поведения и эмоциональных процессов при депрессивных расстройствах имеет двойственную природу: эндогенную и экзогенную, что затрудняет их лечение. Стрессогенные воздействия играют важную роль в развитии депрессий. При повторяющихся стрессовых воздействиях в мозге возникают морфофункциональные изменения, которые слабо подвергаются затуханию. По статистике от 1/3 до половины всех пациентов, получающих антидепрессивную терапию, не дают ремиссии. Это можно объяснить отсутствием полноценного представления о нейрофизиологических и нейрохимических механизмах, лежащих в их основе депрессивных расстройств. В этой связи, работа Зайки Т. О. посвящена выяснению нейрофизиологических механизмов, приводящих к депрессивным нарушениям при моделировании депрессивного поведения у животных хроническим воспалением, введением резерпина и плавательным стрессом, для более рационального подбора средств, корригирующих эти нарушения. Это необходимо для успешного устранения нарушений поведения, эмоций и

настроения, когнитивных нарушений у больных с депрессивными расстройствами, поскольку депрессии нарушают качество жизни пациентов, приводят к суициду, нарушая экономическое положение в стране и обществе. Необходимо учитывать, что практически вся соматическая и часть психической патологии, может сопровождаться депрессивными расстройствами.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании Зайки Т. О. впервые было показано, что нарушения пластических и релейных свойств глутаматергических синапсов проекционных нейронов медиальной префронтальной коры, при моделировании на животных депрессивного синдрома хроническим воспалением и введением резерпина, снижающего уровень моноаминов, ослабляются диакамфом и соединением R-86. Установлено, что диакамф и соединение R-86 на клеточном уровне при цитотоксическом стрессовом воздействии на пирамидные нейроны прелимбической и передней поясной коры, проявляют антиэксайтотоксическое, антианоксическое и антиоксидативное действие, то есть имеют церебропротективную активность. Исследуемые препараты при хроническом введении демонстрировали антидепрессивное действие, хотя и более слабое, чем у антидепрессантов. Это выявлялось в исследованиях поведения животных, у которых была смоделирована поведенческая депрессия, проявляющаяся ослаблением нарушений мотивации избегания и уменьшением ангедонии. То есть, у животных в поведенческих исследованиях уменьшалось время иммобилизации в плавательном тесте, и увеличивался процент выпитого раствора сахарозы по отношению к воде. Было установлено, что совместное применение дробных доз антидепрессантов и исследуемых веществ с нейропротективной активностью наблюдался синергизм, т.е. усиление действия антидепрессантов диакамфом и соединением R-86.

Анализ корреляционных связей влияний используемых лекарственных веществ между проявлениями церебропротективной активности, антиэксайтотоксическим, антиоксидативным и антидепрессивным действием указывает на достоверные функциональную связь. Антианоксическое действие исследуемых церебропротекторов достоверно не коррелирует с их антидепрессивным действием.

Научно-практическая значимость исследования

Результаты проведенных исследований позволят оценить нейрохимические и нейрофизиологические механизмы центральных структур лимбической системы – медиальной префронтальной коры и гиппокампа – участвующих в формировании когнитивных, эмоциональных, поведенческих процессов и их нарушения, приводящие к депрессивным расстройствам при их моделировании на животных. С другой стороны, в исследованиях выяснены сильные и слабые стороны традиционных

психофармакологических, церебротропных средств, используемых для медикаментозной коррекции экспериментальной патологии, как на уровне поведенческих реакций, так и на уровне нейрофизиологических и нейрохимических процессов в ключевых структурах лимбической системы, для подбора оптимальных направлений психофармакологической коррекции депрессивных расстройств.

Результаты проведенного исследования включены в материалы лекций и практических занятий для студентов на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии, физиологии, патологической физиологии, неврологии, психиатрии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Методические подходы к поиску веществ с нейротропным действием, и к коррекции поведенческих и эмоциональных нарушений при депрессивных расстройствах фармакологическими и лекарственными веществами, а также совместного применения неэффективных доз исследуемых препаратов и трициклических антидепрессантов используются в научно-исследовательской работе кафедр фармакологии и клинической фармакологии, Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации

В проведенном исследовании использовался комплексный подход по изучению патогенеза эмоциональных и поведенческих нарушений при моделировании депрессивного синдрома, путем асептического воспаления и хронического неизбежного плавательного стресса, как на уровне поведенческих реакций, так и на уровне клеточных и синаптических процессов. Сопоставления влияния лекарственных веществ на разных уровнях позволило получить более объективную информацию об оптимальных направлениях медикаментозной коррекции нарушений.

В работе использованы поведенческие методы, электрофизиологические методы, метод переживающих срезов мозга крыс, фармакологические методы, статистические методы.

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

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

Обработка результатов экспериментальных исследований проведена с использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Диссертация изложена на 205 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, научно-

практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 228 источников, из них 32 отечественных и 196 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 34 таблицами и 16 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационного исследования, в нем сформулированы цель и задачи исследования, указаны новизна и научно-практическая значимость выполненных исследований, методологи и методы исследований, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, степень достоверности и апробацию результатов, личный вклад автора.

В обзоре литературы проанализированы современные представления о депрессивном синдроме, при хронических стрессогенных воздействиях и хроническом воспалении. Эти процедуры сопровождаются атрофическими процессами в структурах лимбической системы, в дендритах нейронов, в синапсе. Проведена параллель между нейроатрофическими процессами, и терапией антидепрессантами и снижением эффективности у данной категории больных. Четко выделены разработанные к настоящему времени принципы терапии, но учитывая то, что остается до конца неясным патогенез депрессивных состояний и требует исследования дальнейшей разработки терапии, которая бы давала стойкую ремиссию и профилактику наступления депрессий. Использование средств не являющихся антидепрессантами и поиск новых эффективных средств позволил сформулировать цель и задачи исследования.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны используемые в работе метод переживающих срезов мозга, электрофизиологический метод регистрации электрической активности нейронов в срезах мозга; поведенческие методы, позволяющие оценить уровни депрессивности крыс, т.е. оценить поведение и эмоциональные нарушения. Описаны методы моделирования депрессивного синдрома: хронического воспаления мягких тканей, хронического неизбежного плавательного стресса, снижение уровня моноаминов резерпином. Перечислены фармакологические и лекарственные вещества, используемые в данном исследовании. Описаны статистические методы обработки полученных результатов.

В третьей главе описаны нарушения релейных и пластических свойств глутаматергических синапсов дорсального гиппокампа. В опытах на переживающих суперфузируемых срезах дорсального гиппокампа крыс исследовали спектр церепротективной активности диакамфа и соединения R-86, а также препаратов сравнения и способность этих веществ изменять влияние повреждающих воздействий на синаптическую передачу аксонами пирамидных нейронов области СА3 и дендритами нейронов области СА1 в гиппокампе. Выявлено, что повреждающие воздействия на названные области гиппокампа – аноксия/агликемия, оксидативное воздействие и эксайтотоксическое действие НМДА, ослаблялись при хроническом применении исследуемых препаратов, пирацетама и антидепрессантов, а

высокий уровень дексаметазона ухудшал функциональное состояние нейронов гиппокампа.

В четвертой главе по данным электрофизиологических исследований установлено, что на фоне хронического воспаления, введения резерпина, снижающего уровень моноаминов, имело место угнетение как релейных, так и пластических свойств синапсов префронтальной коры крыс. Снижалась амплитуда ВПСП пирамидных нейронов 5 слоя прелимбической коры и угнеталось развитие длительной потенциации синаптической передачи. Нарушалась функция ассоциативных пирамидных нейронов 2-3 слоев передней поясной коры, при этом амплитуда пВПСП увеличивалась, а длительная потенциация синаптической передачи снижалась. Эти изменения ослаблялись действием не только антидепрессантов, но и церебропротекторов, в том числе, исследуемыми диакамфом гидрохлоридом и соединением R-86.

В пятой главе продемонстрировано, что диакамф и соединение R-86 способны ослабить вызываемые депрессогенными процедурами функциональные нарушения нейропластичности в пирамидных нейронах префронтальной коры. При получении двух эндофенотипов депрессии, путем воспаления мягких тканей спины животных и хроническим неизбежным плавательным стрессом, и при применении диакамфа, соединения R-86, препаратов сравнения пираретама и кетамина, антидепрессантов и негативного препарата сравнения дексаметазона, было обнаружено антидепрессивное действие исследуемых нейропротекторов. Это действие проявлялось в ослаблении двух получаемых симптомов - угнетения мотивации избавления при угрожающей ситуации и нарушения реакций вознаграждения. Исследуемые диакамф и соединение R-86 не оказывали влияние на интактных животных, воздействуя только при хроническом введении животным с депрессивным фенотипом поведения. Также исследовалось сочетанное применение дробных доз антидепрессантов с исследуемыми веществами, и при применении в сочетаний с неэффективным уровнем доз было выявлено усиление действия антидепрессантов диакамфом и соединением R-86.

В главе «Обсуждение» автор осуществил детальный анализ связи между нарушениями поведения и нарушениями функциональной активности синаптического аппарата медиальной префронтальной коры и влияния на эти процессы исследуемых нейропротективных средств, так и психофармакологических средств. Результаты диссертационного исследования обсуждаются в полном объеме.

Диссертация завершается 6 выводами и 2 научно-практическими рекомендациями, основанными на полученных данных и результатах их анализа.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен согласно нормативным требованиям. Представленные в нем материалы соответствуют и полностью раскрывают содержание диссертационной работы.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

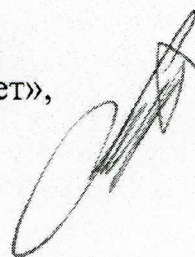
Заключение

Диссертация Зайки Тамары Олеговны «Экспериментальные исследования церебропротективной активности и ее связи с антидепрессивным действием фармакологических веществ производных бензимидазола и оксиндола» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с разработкой доклинических методов лекарственной коррекции нарушений психических процессов, возникающих при депрессивных расстройствах, и это имеет важное значение для развития фармакологии.

По актуальности, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Зайки Т. О. полностью соответствует критериям, указанным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Правительством Российской Федерации 24 сентября 2013 года, которым должны соответствовать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакологи и клиническая фармакология.

Отзыв обсуждён на заседании кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № от «02» ноября 2020г.).

Заведующий кафедры фармакологии
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»,
д.м.н., профессор



М. В. Покровский

Подпись заведующего кафедры фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», д.м.н., профессора Покровского Михаила Владимировича заверяю.

ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.
Телефон: +7(4722)30-12-11, e-mail: Info@bsu.edu.ru, www.bsu.edu.ru



Личную подпись удостоверяю	<i>Покровского М.В.</i>
Начальник управления по развитию	<i>Михайлов</i>