

## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОНЕНТЕ ВОРОНИНОЙ Т.А.

По диссертации Сидоровой Юлии Владимировны «Исследования 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, Гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание ( по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы за последние 3 года
Воронина Татьяна Александровна	1938 РФ	Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова" Ведомственная принадлежность Министерство науки и высшего образования, г. Москва, заведующая лабораторией психофармакологии	Доктор медицинских наук (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология)	Профессор (14.03.06-Фармакология и, клиническая фармакология)	14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	1. Иванова Е.А., Воронина Т.А. Влияние основного метаболита афобазола М-11 на острое эксцелативное воспаление и висцеральную боль у мышей // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 2. – С. 39-41. 2. Наглагова П.Л., Наркевич В. Б., Воронина Т. А., Кудряшов Н. В., Костоюка Л. М., Кудрин В.С. Изучение анксиолитического и антидепрессивного действия производного бензотилперида 2,2,6,6- тетраметилпиперидона // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2016. - Т. 79, № 11.

						– С.3-6.
						3. Kudryashov N.V., Kalimina T.S., Voronina T.A. Effects of Unpredictable Chronic Mild Stress on the Effects of Antidepressants in the Forced Swimming Test <i>Neuroscience and Behavioral Physiology</i> // <i>Neuroscience and Behavioral Physiology</i> . – 2016. – Т. 46, № 6. – Р. 601–605.
						4. Кудряшов Н.В., Калинин Т.С., Воронина Т.А. Влияние непредсказуемого хронического умеренного стресса на эффекты антидепрессантов в тесте вынужденного плавания. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 2. – С. 163-170

Учёный секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», к.б.н.

В.А. Крайнева

\_25 сентября \_ 2018 г.

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8

Тел. (495)601-21-57, (499)151-18-81

Адрес электронной почты:

[zakusovuhat@mail.ru](mailto:zakusovuhat@mail.ru)



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ФАРМАКОЛОГИИ имени В.В. ЗАКУСОВА»  
(ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»)**

Балтийская ул., д. 8, Москва, 125315  
Тел.: +7(499) 151-18-81, +7(495) 601-23-62 Бухг.: +7(499) 151-12-07, +7(495) 601-22-92 Факс: +7(499) 151-12-61  
E-mail: [zakusovpharm@mail.ru](mailto:zakusovpharm@mail.ru) [www.academpharm.ru](http://www.academpharm.ru)

ОКПО 01897340 ОГРН 1027739881179 ИНН 7712020313 КПП 774301001

28.09.2018 № 01-432

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

ФГБОУ ВО «Волгоградский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России  
Председателю диссертационного совета  
Д 14.03.06  
академику РАМН, д.мед.н., профессору  
Петрову В.И.

Уважаемый Владимир Иванович!

Я согласна выступить в качестве официального оппонента по диссертации Сидоровой Юлии Владимировны «Исследования 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. Отзыв будет направлен в диссертационный совет в установленный срок.

Заведующая лабораторией психофармакологии  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,  
заслуженный деятель науки,  
Лауреат Государственной Премии СССР,  
Лауреат Премии Правительства РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

Татьяна Александровна Воронина

Подпись профессора Т.А. Ворониной заверяю.  
Ученый секретарь Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт  
фармакологии имени В.В. Закусова»,  
кандидат биологических наук Валентина Александровна Крайнева  
25 сентября 2018 г.



## **Отзыв**

официального оппонента, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки, профессора Вороной Татьяны Александровны по 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 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**

Среди разных форм психических нарушений при соматических заболеваниях, эндокринной и воспалительной патологии, возникающих в процессе медикаментозной терапии особое внимание уделяется депрессивным и тревожно-депрессивным расстройствам, в связи с их большой распространенностью. Вместе с тем, применение классических антидепрессантов в этих ситуациях не всегда является эффективным. Это связано с тем, что аффективные расстройства, отражающие реакцию ЦНС на биохимические и патофизиологические процессы в организме, запускаемые соматическим заболеванием, на нейрофизиологическом уровне изучены недостаточно. Известно, что соматогенные психические расстройства часто возникают с опережением основных симптомов болезни (психосоматический "параллелизм") и характеризуются многообразием их клинических проявлений. Аффективные и соматические расстройства лишь отчасти имеют общие звенья патогенеза.

Показано, что такие соматические заболевания как сахарный диабет, хроническое асептическое воспаление характеризуются многофакторным влиянием на лимбические структуры головного мозга. При этом, следует заметить, что при моделировании этих видов патологии в эксперименте доминируют исследования на уровне поведения и лишь в отдельных работах исследовались изменения на нейрональном или синаптическом уровнях и практически отсутствуют работы, в которых на одних и тех же животных сопоставляются, вызываемые патологией изменения, как на уровне поведения, так и на нейрональном и синаптическом. Таким образом, до настоящего времени остается неясным, какие нарушения, наблюдаемые при соматической патологии на нейрональном и

синаптическом уровне, влекут за собой психические нарушения и какую медикаментозную коррекцию этих нарушений следует использовать.

Вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационное исследование Ю.В. Сидоровой «Исследование синаптических механизмов нарушения поведения животных при моделировании патологии и разработка возможности их фармакологической коррекции» представляет собой актуальное исследование, имеющее научную и практическую значимость.

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

Показано, что при различных видах моделируемой патологии (сахарном диабете, хроническом воспалении и длительном воздействии глюкокортикостероидов) имеет место нарушение пластических свойств глутаматергических синапсов проекционных нейронов медиальной префронтальной коры и гиппокампа, что влечёт за собой возрастание уровней депрессивности, тревожности и ухудшение воспроизведения навыков обучения. Впервые установлено, что при ослаблении нарушения синаптической пластичности в префронтальной коре наблюдается нормализация поведения крыс при моделировании патологии. Показано, что синаптические механизмы не играют существенной роли при повышении уровня тревожности в условиях моделирования хронического воспаления, но при моделировании сахарного диабета и хроническом воздействии дексаметазона они участвуют в формировании тревожной реакции. Представляет интерес предложение автора о поиске липофильных блокаторов кальциевых каналов L-типа, с целью подавления чрезмерной функциональной активности последних в проекционных нейронах префронтальной коры при сахарном диабете, хронических воспалительных процессах и других заболеваниях.

### **Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов**

Эксперименты проведены на достаточном количестве лабораторных крыс с соблюдением всех принципов гуманного отношения к животным и правил их содержания. Чёткая рандомизация животных, распределение их по группам позволили получить воспроизводимые результаты. Автором выбраны современные методики сбора и статистической обработки исходных данных. Современные методы исследования функционального состояния ЦНС реализованы на сертифицированном оборудовании. В диссертационной работе представлены цифровые материалы в таблицах и рисунках, явившихся основой для сопоставительного анализа и формулировки основных положений

научного исследования, из которого логично вытекают выводы и рекомендации, что позволяет считать их обоснованными.

### **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

Заключается в том, что по результатам диссертационного исследования можно судить об изменениях нейрхимических и нейрофизиологических механизмов в структурах лимбической системы, приводящих к психоэмоциональным нарушениям на фоне моделируемой патологии. В проведенном исследовании использован комплексный подход, позволяющий оценить изменения как, на уровне поведения, так и на уровне клеточно-синаптических процессов. С помощью корреляционного анализа влияний исследуемых препаратов на синаптические процессы в коре и поведенческие реакции показана роль последних в нарушениях поведенческих реакций при моделировании патологии. Новые знания, полученные в диссертационной работе, представляют интерес, как для фармакологов, так и для физиологов и патофизиологов.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа Сидоровой Юлии Владимировны изложена на 144 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 источник, из них 45 отечественных и 126 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 24 рисунками и 11 таблицами.

Во введении обоснована актуальность избранной темы с учетом современной степени ее разработанности. Четко сформулирована цель и задачи исследования. Прописаны основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы, представлены результаты апробации результатов и сведения об их публикациях. Соблюдены основные требования, предъявляемые к этому разделу диссертационной работы.

В обзоре литературы автором отображено текущее состояние проблемы, касающейся данных о патогенетических механизмах развития психоэмоциональных нарушений при воспалительных заболеваниях, болевом синдроме и сахарном диабете. Подробно изложена проблематика в трактовке проявлений и классификации депрессивных расстройств, в связи с их коморбидностью с симптоматикой соматической

патологии. Литературные данные подчеркивают сложность медикаментозной коррекции психосоматических расстройств.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны используемые в работе поведенческие методы, позволяющие оценить уровни депрессивности, тревожности крыс, а также способность воспроизводить ранее приобретенный навык обучения; метод переживающих срезов мозга, электрофизиологический метод регистрации электрической активности нейронов в срезах мозга. Подробно изложена методика моделирования сахарного диабета, хронического воспаления мягких тканей спины крыс, хронического введения дексаметазона. В разделе также представлены все используемые фармакологические и лекарственные вещества, используемые в данном исследовании для фармакологического анализа, указаны их дозы, кратность и пути введения. Описаны статистические методы обработки полученных результатов.

В третьей главе описано влияние исследуемых лекарственных веществ на нарушения функциональной активности глутаматергических синапсов дорсального гиппокампа и медиальной префронтальной коры и на нарушения поведения крыс на фоне развития экспериментального (аллоксанового) сахарного диабета. Нарушения фоновой синаптической активности проявлялись угнетением НМДА компонентов пВПСП пирамидных нейронов. Нарушения синаптической пластичности регистрировали в виде угнетения длительной потенциации, но усиления развития длительной депрессии синаптической передачи. Эти нарушения синаптических процессов сопровождалось возрастанием уровней депрессивности и тревожности крыс и замедлением воспроизведения навыка обучения. Средства патогенетической терапии (инсулин) уменьшало гипергликемию, но не влияло на синаптические и поведенческие нарушения. Психофармакологические средства и блокатор  $Ca^{2+}$  каналов- верапамил, полностью или частично обращали синаптические и поведенческие нарушения при моделировании сахарного диабета. При анализе коэффициентов корреляций рангов влияния исследуемых веществ на поведенческие и синаптические процессы выявлено, что возрастание депрессивности и замедление воспроизведения навыков обучения связаны с угнетением развития длительной потенциации. Повышение тревожности крыс, наблюдаемое при сахарном диабете, имеет в своей основе усиление развития длительной депрессии синаптической передачи в гиппокампе и префронтальной коре.

В четвертой главе описаны влияния применяемых лекарственных веществ на нарушения синаптических процессов в медиальной префронтальной коре и на изменения поведения крыс на фоне хронического воспаления мягких тканей спины. Установлено угнетение как релейных, так и пластических свойств синапсов префронтальной коры.

Отмечается снижение амплитуд ВПСП пирамидных нейронов, но увеличение амплитуд НМДА компонентов ВПСП. Нарушения синаптической пластичности в коре сопровождалось аналогичными экспериментальному сахарному диабету нарушениями поведения. Нарушения синаптической пластичности в префронтальной коре корректировалось всеми исследуемыми веществами, кроме диазепама. Наиболее выраженное антидепрессивное действие на фоне хронического воспаления выявлено у антидепрессантов и верапамила, в меньшей степени оно присуще ингибиторам циклооксигеназы и кетамину. Диазепам на повышенный уровень депрессивности влияния не оказывал. Но он оказывал выраженный противотревожный эффект, наряду с имипрамином, кетамином и верапамилом. Улучшение воспроизведения навыков обучения наблюдали лишь на фоне введения имипрамина и верапамила. При анализе коэффициентов корреляций рангов влияний исследуемых веществ на синаптические и поведенческие процессы выясняется, что уровень депрессивности крыс и замедление воспроизведения навыка обучения возрастает при угнетении как длительной потенциации, так и длительной депрессии синаптической передачи в префронтальной коре. Увеличение тревожности крыс при хроническом воспалении имеет отличную от уровня депрессивности многокомпонентную нейрофизиологическую природу.

В пятой главе изложены результаты исследований влияния изучаемых веществ на нарушения поведения и синаптической передачи в префронтальной коре на фоне хронического введения дексаметазона. Выявлено вызываемое глюкокортикоидом снижение амплитуд как ВПСП пирамидных нейронов, так и их НМДА и AMPA компонентов. Нарушение пластических свойств глутаматергических синапсов на фоне действия дексаметазона проявлялось угнетением развития длительной потенциации, но облегчением длительной депрессии синаптической передачи, которые обращались введением антидепрессантов и верапамила. Диазепам обращал только нарушения длительной депрессии, с которой связано повышение уровня тревожности крыс, но не оказывал влияния на возросшую депрессивность и усугублял нарушения воспроизведения навыков обучения. Возрастание уровня депрессивности крыс и воспроизведение навыков обучения связано с ослаблением длительной потенциации синаптической передачи. Антидепрессанты уменьшали повышенный уровень депрессивности, но не оказывали выраженного влияния на уровень тревожности и воспроизведения навыков обучения. Блокатор блокатор  $Ca^{2+}$  каналов – верапамил на фоне дексаметазона позитивно влиял на все исследуемые параметры синаптической пластичности и поведения.

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



Выводы и научно-практические рекомендации обоснованы и 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 соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями.

Существенных замечаний к диссертационной работе нет, кроме редакционных поправок, не носящих принципиальный характер. Однако, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. При большой депрессии и при моделировании стресс-индуцируемого депрессивного фенотипа поведения наблюдается возрастание уровней депрессивности и тревожности. Почему используемые в исследовании антидепрессанты чаще ослабляют оба симптома, а анксиолитик диазепам ослабляет только тревогу, но иногда даже повышает уровень депрессивности?
2. Почему при исследовании модельного сахарного диабета Вы изучали синаптические процессы в гиппокампе и префронтальной коре, а в последующем работали только с префронтальной корой?

#### **Заключение:**

Диссертация Сидоровой Юлии Владимировны «Исследования синаптических механизмов нарушения поведения животных при моделировании патологии и разработка возможности их фармакологической коррекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с разработкой доклинических методов коррекции нарушений психических процессов, возникающих при соматических заболеваниях и имеет существенное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы и решаемых задач, методическому и методологическому уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Сидоровой Ю. В полностью соответствует требованиям

«Положения о присуждении ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ № 1024 от 28.08.2017), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Сидорова Ю.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология и клиническая фармакология.

Заведующая лабораторией психофармакологии  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,  
заслуженный деятель науки,  
Лауреат Государственной Премии СССР,  
Лауреат Премии Правительства РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Татьяна Александровна Воронина

Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».  
Должность: заведующая лабораторией психофармакологии  
Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8. Телефон: 8(499)151-18-81, e-mail:  
[zakusovpharm@mail.ru](mailto:zakusovpharm@mail.ru)

Подпись профессора Т.А. Ворониной заверяю.  
Ученый секретарь Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
фармакологии имени В.В. Закусова»,  
кандидат биологических наук



Татьяна Александровна Крайнева

25 сентября 2018 г.

## **Отзыв**

официального оппонента, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки, профессора Ворониной Татьяны Александровны по 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 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**

Среди разных форм психических нарушений при соматических заболеваниях, эндокринной и воспалительной патологии, возникающих в процессе медикаментозной терапии особое внимание уделяется депрессивным и тревожно-депрессивным расстройствам, в связи с их большой распространенностью. Вместе с тем, применение классических антидепрессантов в этих ситуациях не всегда является эффективным. Это связано с тем, что аффективные расстройства, отражающие реакцию ЦНС на биохимические и патофизиологические процессы в организме, запускаемые соматическим заболеванием, на нейрофизиологическом уровне изучены недостаточно. Известно, что соматогенные психические расстройства часто возникают с опережением основных симптомов болезни (психосоматический "параллелизм") и характеризуются многообразием их клинических проявлений. Аффективные и соматические расстройства лишь отчасти имеют общие звенья патогенеза.

Показано, что такие соматические заболевания как сахарный диабет, хроническое асептическое воспаление характеризуются многофакторным влиянием на лимбические структуры головного мозга. При этом, следует заметить, что при моделировании этих видов патологии в эксперименте доминируют исследования на уровне поведения и лишь в отдельных работах исследовались изменения на нейрональном или синаптическом уровнях и практически отсутствуют работы, в которых на одних и тех же животных сопоставляются, вызываемые патологией изменения, как на уровне поведения, так и на нейрональном и синаптическом. Таким образом, до настоящего времени остается неясным, какие нарушения, наблюдаемые при соматической патологии на нейрональном и

синаптическом уровне, влекут за собой психические нарушения и какую медикаментозную коррекцию этих нарушений следует использовать.

Вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационное исследование Ю.В. Сидоровой «Исследование синаптических механизмов нарушения поведения животных при моделировании патологии и разработка возможности их фармакологической коррекции» представляет собой актуальное исследование, имеющее научную и практическую значимость.

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

Показано, что при различных видах моделируемой патологии (сахарном диабете, хроническом воспалении и длительном воздействии глюкокортикостероидов) имеет место нарушение пластических свойств глутаматергических синапсов проекционных нейронов медиальной префронтальной коры и гиппокампа, что влечёт за собой возрастание уровней депрессивности, тревожности и ухудшение воспроизведения навыков обучения. Впервые установлено, что при ослаблении нарушения синаптической пластичности в префронтальной коре наблюдается нормализация поведения крыс при моделировании патологии. Показано, что синаптические механизмы не играют существенной роли при повышении уровня тревожности в условиях моделирования хронического воспаления, но при моделировании сахарного диабета и хроническом воздействии дексаметазона они участвуют в формировании тревожной реакции. Представляет интерес предложение автора о поиске липофильных блокаторов кальциевых каналов L-типа, с целью подавления чрезмерной функциональной активности последних в проекционных нейронах префронтальной коры при сахарном диабете, хронических воспалительных процессах и других заболеваниях.

### **Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов**

Эксперименты проведены на достаточном количестве лабораторных крыс с соблюдением всех принципов гуманного отношения к животным и правил их содержания. Чёткая рандомизация животных, распределение их по группам позволили получить воспроизводимые результаты. Автором выбраны современные методики сбора и статистической обработки исходных данных. Современные методы исследования функционального состояния ЦНС реализованы на сертифицированном оборудовании. В диссертационной работе представлены цифровые материалы в таблицах и рисунках, явившихся основой для сопоставительного анализа и формулировки основных положений

научного исследования, из которого логично вытекают выводы и рекомендации, что позволяет считать их обоснованными.

### **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

Заключается в том, что по результатам диссертационного исследования можно судить об изменениях нейрхимических и нейрофизиологических механизмов в структурах лимбической системы, приводящих к психоэмоциональным нарушениям на фоне моделируемой патологии. В проведенном исследовании использован комплексный подход, позволяющий оценить изменения как, на уровне поведения, так и на уровне клеточно-синаптических процессов. С помощью корреляционного анализа влияний исследуемых препаратов на синаптические процессы в коре и поведенческие реакции показана роль последних в нарушениях поведенческих реакций при моделировании патологии. Новые знания, полученные в диссертационной работе, представляют интерес, как для фармакологов, так и для физиологов и патофизиологов.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа Сидоровой Юлии Владимировны изложена на 144 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 источник, из них 45 отечественных и 126 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 24 рисунками и 11 таблицами.

Во введении обоснована актуальность избранной темы с учетом современной степени ее разработанности. Четко сформулирована цель и задачи исследования. Прописаны основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы, представлены результаты апробации результатов и сведения об их публикациях. Соблюдены основные требования, предъявляемые к этому разделу диссертационной работы.

В обзоре литературы автором отображено текущее состояние проблемы, касающейся данных о патогенетических механизмах развития психоэмоциональных нарушений при воспалительных заболеваниях, болевом синдроме и сахарном диабете. Подробно изложена проблематика в трактовке проявлений и классификации депрессивных расстройств, в связи с их коморбидностью с симптоматикой соматической

патологии. Литературные данные подчеркивают сложность медикаментозной коррекции психосоматических расстройств.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны используемые в работе поведенческие методы, позволяющие оценить уровни депрессивности, тревожности крыс, а также способность воспроизводить ранее приобретенный навык обучения; метод переживающих срезов мозга, электрофизиологический метод регистрации электрической активности нейронов в срезах мозга. Подробно изложена методика моделирования сахарного диабета, хронического воспаления мягких тканей спины крыс, хронического введения дексаметазона. В разделе также представлены все используемые фармакологические и лекарственные вещества, используемые в данном исследовании для фармакологического анализа, указаны их дозы, кратность и пути введения. Описаны статистические методы обработки полученных результатов.

В третьей главе описано влияние исследуемых лекарственных веществ на нарушения функциональной активности глутаматергических синапсов дорсального гиппокампа и медиальной префронтальной коры и на нарушения поведения крыс на фоне развития экспериментального (аллоксанового) сахарного диабета. Нарушения фоновой синаптической активности проявлялись угнетением НМДА компонентов пВПСП пирамидных нейронов. Нарушения синаптической пластичности регистрировали в виде угнетения длительной потенциации, но усиления развития длительной депрессии синаптической передачи. Эти нарушения синаптических процессов сопровождалось возрастанием уровней депрессивности и тревожности крыс и замедлением воспроизведения навыка обучения. Средства патогенетической терапии (инсулин) уменьшало гипергликемию, но не влияло на синаптические и поведенческие нарушения. Психофармакологические средства и блокатор  $Ca^{2+}$  каналов- верапамил, полностью или частично обращали синаптические и поведенческие нарушения при моделировании сахарного диабета. При анализе коэффициентов корреляций рангов влияния исследуемых веществ на поведенческие и синаптические процессы выявлено, что возрастание депрессивности и замедление воспроизведения навыков обучения связаны с угнетением развития длительной потенциации. Повышение тревожности крыс, наблюдаемое при сахарном диабете, имеет в своей основе усиление развития длительной депрессии синаптической передачи в гиппокампе и префронтальной коре.

В четвертой главе описаны влияния применяемых лекарственных веществ на нарушения синаптических процессов в медиальной префронтальной коре и на изменения поведения крыс на фоне хронического воспаления мягких тканей спины. Установлено угнетение как релейных, так и пластических свойств синапсов префронтальной коры.

Отмечается снижение амплитуд ВПСП пирамидных нейронов, но увеличение амплитуд НМДА компонентов ВПСП. Нарушения синаптической пластичности в коре сопровождалось аналогичными экспериментальному сахарному диабету нарушениями поведения. Нарушения синаптической пластичности в префронтальной коре корректировалось всеми исследуемыми веществами, кроме диазепама. Наиболее выраженное антидепрессивное действие на фоне хронического воспаления выявлено у антидепрессантов и верапамила, в меньшей степени оно присуще ингибитрам циклооксигеназы и кетамину. Диазепам на повышенный уровень депрессивности влияния не оказывал. Но он оказывал выраженный противотревожный эффект, наряду с имипрамином, кетамин и верапамилом. Улучшение воспроизведения навыков обучения наблюдали лишь на фоне введения имипрамина и верапамила. При анализе коэффициентов корреляций рангов влияния исследуемых веществ на синаптические и поведенческие процессы выясняется, что уровень депрессивности крыс и замедление воспроизведения навыка обучения возрастает при угнетении как длительной потенциации, так и длительной депрессии синаптической передачи в префронтальной коре. Увеличение тревожности крыс при хроническом воспалении имеет отличную от уровня депрессивности многокомпонентную нейрофизиологическую природу.

В пятой главе изложены результаты исследований влияния изучаемых веществ на нарушения поведения и синаптической передачи в префронтальной коре на фоне хронического введения дексаметазона. Выявлено вызываемое глюкокортикоидом снижение амплитуд как ВПСП пирамидных нейронов, так и их НМДА и АМРА компонентов. Нарушение пластических свойств глутаматергических синапсов на фоне действия дексаметазона проявлялось угнетением развития длительной потенциации, но облегчением длительной депрессии синаптической передачи, которые обращались введением антидепрессантов и верапамила. Диазепам обращал только нарушения длительной депрессии, с которой связано повышение уровня тревожности крыс, но не оказывал влияния на возросшую депрессивность и усугублял нарушения воспроизведения навыков обучения. Возрастание уровня депрессивности крыс и воспроизведение навыков обучения связано с ослаблением длительной потенциации синаптической передачи. Антидепрессанты уменьшали повышенный уровень депрессивности, но не оказывали выраженного влияния на уровень тревожности и воспроизведения навыков обучения. Блокатор блокатор  $Ca^{2+}$  каналов – верапамил на фоне дексаметазона позитивно влиял на все исследуемые параметры синаптической пластичности и поведения.

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

Выводы и научно-практические рекомендации обоснованы и 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 соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями.

Существенных замечаний к диссертационной работе нет, кроме редакционных поправок, не носящих принципиальный характер. Однако, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. При большой депрессии и при моделировании стресс-индуцируемого депрессивного фенотипа поведения наблюдается возрастание уровней депрессивности и тревожности. Почему используемые в исследовании антидепрессанты чаще ослабляют оба симптома, а анксиолитик диазепам ослабляет только тревогу, но иногда даже повышает уровень депрессивности?
2. Почему при исследовании модельного сахарного диабета Вы изучали синаптические процессы в гиппокампе и префронтальной коре, а в последующем работали только с префронтальной корой?

#### **Заключение:**

Диссертация Сидоровой Юлии Владимировны «Исследования синаптических механизмов нарушения поведения животных при моделировании патологии и разработка возможности их фармакологической коррекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с разработкой доклинических методов коррекции нарушений психических процессов, возникающих при соматических заболеваниях и имеет существенное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы и решаемых задач, методическому и методологическому уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Сидоровой Ю. В полностью соответствует требованиям



«Положения о присуждении ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ № 1024 от 28.08.2017), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Сидорова Ю.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология и клиническая фармакология.

Заведующая лабораторией психофармакологии  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,  
заслуженный деятель науки,  
Лауреат Государственной Премии СССР,  
Лауреат Премии Правительства РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Татьяна Александровна Воронина

Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».  
Должность: заведующая лабораторией психофармакологии  
Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8. Телефон: 8(499)151-18-81, e-mail:  
[zakusovpharm@mail.ru](mailto:zakusovpharm@mail.ru)

Подпись профессора Т.А. Ворониной заверяю.  
Ученый секретарь Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
фармакологии имени В.В. Закусова»,  
кандидат биологических наук



Валентина Александровна Крайнева

25 сентября 2018 г.