

## Отзыв

официального оппонента на диссертацию Тамары Олеговны Зайки «Экспериментальные исследования церебропротективной активности и ее связи с антидепрессивным действием фармакологических веществ производных бензимидазола и оксиндола», 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.** Депрессия является хроническим психическим заболеванием с множеством форм, имеющих разные клинические особенности. Патогенез депрессивных расстройств остается до конца неясным. Показано, что при депрессивных расстройствах наблюдается повышение уровня кортикостероидов, дисбаланс в системах катехоламинов и индоламинов, нарушается глутаматергическая и ГАМК-ергическая передачи, транспорт глюкозы, угнетение синтеза нейротрофинов и другие нарушения. В исследованиях с использованием магнитно-резонансной спектроскопии выявлено уменьшение объема префронтальной коры, гиппокампа, а также показано снижение их регулирующего влияния на другие структуры лимбической системы. При депрессии наблюдается атрофия дендритов пирамидных нейронов, расположенных в гиппокампе (уменьшается их длина, степень ветвления и число синаптических контактов), выявляется нарушение нейрогенеза, ухудшаются релейные и пластические свойства синапсов, что свидетельствует о развитии нейродегенеративных процессов.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Тамары Олеговны Зайки, связанная с изучением спектра нейропротекторного действия производных бензимидазола и оксиндола и их влияния на течение разных форм поведенческой депрессии и на эффекты традиционных антидепрессантов, является актуальной и имеющей важное значение для фармакологии.

**Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Изучены спектры церебропротективного действия диакамфа и соединения R-86 на нейрональном уровне при различных повреждающих воздействиях – глутаматной нейротоксичности, аноксии и оксидативном стрессе. Установлено, что вызываемые депрессогенными воздействиями повреждения пирамидных нейронов поверхностных и глубоких слоев прелимбической и передней поясной коры ослабляются диакамфом, соединением R-86 и антидепрессантами. Выявлено, что обладающие церебропротективной активностью диакамф и соединение R-86 при хроническом введении крысам оказывают возрастающее со временем антидепрессивное действие при поведенческой депрессии, вызванной плавательным стрессом и хроническим воспалением. Показано, что антидепрессивное действие диакамфа и соединения R-86 определяется их антиоксидативным и антиэксцитотоксическим действием.

**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. Четкая рандомизация животных, распределение их по группам позволили получить воспроизводимые результаты. Все задачи, определенные автором, решены в ходе работы над диссертацией. Статистическая обработка экспериментальных данных позволяет оценить результаты исследования как достоверные. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

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

Данные, полученные в диссертационном исследовании, позволяют судить об изменениях нейрохимических и нейрофизиологических механизмов в структурах лимбической системы на фоне использования двух моделей поведенческой депрессии. В проведенном исследовании использован комплексный подход, позволяющий оценить

изменения, как в поведении, так и на уровне клеточно-синаптических процессов. С помощью корреляционного анализа установлена функциональная связь между нейропротективной и антидепрессивной активностью изучаемых веществ. Выявлено, что производные бензимидазола и оксиндола с нейропротекторным действием, могут ослаблять некоторые проявления депрессии, но церебропротекторы не могут заменить антидепрессанты. Действие антидепрессантов избирательно в отношении лимбических структур, контролируемых когнитивные, эмоциональные процессы и настроение, а действие церебропротекторов направлено на все структуры мозга. В лечении депрессивных расстройств возможную роль церебропротекторов можно определить как дополнение и усиление действия антидепрессантов. Новые данные, полученные в диссертационной работе, представляют интерес, как для фармакологов, так и для патофизиологов, психиатров и неврологов.

#### **Общая характеристика работы**

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.

Во введении обоснована актуальность избранной темы с учетом современной степени ее разработанности. Цель и задачи исследования четко сформулированы. Описаны 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 убедительно описана сложность медикаментозной коррекции депрессивных расстройств. Автором отражено состояние проблемы на данный момент, а именно информация о патогенетических механизмах развития психоэмоциональных нарушений при стрессе, воспалительных заболеваниях, болевом синдроме, факторах провоцирующих и усугубляющих депрессивный синдром. Описана классификация депрессивных расстройств и резистентность к их лечению. В заключении обзора обоснована возможность применения в терапии депрессии не только антидепрессантов, но и средств с церебропротективной активностью.

В главе материалы и методы подробно описаны используемые в работе поведенческие методы, позволяющие оценить уровни депрессивности, тревожности крыс, метод переживающих срезов мозга, электрофизиологический метод регистрации электрической активности нейронов в срезах мозга. Подробно изложена методика моделирования ядепрессивного синдрома вызванного хроническим воспалением мягких тканей спины крыс, методика моделирования экспериментального депрессивного синдрома, вызванного неизбежным плавательным стрессом, методика моделирования повреждений пирамидных нейронов гиппокампа, методика моделирования депрессивноподобного состояния вызванного введением резерпина. Обозначены схемы хронического введения диакамфа, R-86, имипрамина, amitриптилина и других референтных препаратов. В разделе также представлены все используемые в данном исследовании вещества, указаны их дозы, кратность и пути введения. Описаны статистические методы обработки полученных результатов.

В главе 3 с помощью электрофизиологических методов исследования на срезах гиппокампа крыс установлено, что исследуемые вещества обладают индивидуальным спектром нейропротективной активности. Диакамф ослаблял повреждения пирамидных нейронов гиппокампа, вызываемые оксидативным стрессом и аноксией, но не глутаматной токсичностью, а соединение R-86 и позитивные референтные препараты пирацетам и кетамин ослабляли повреждающее действие на пирамидные нейроны всех трех используемых стрессовых процедур. Негативный референтный препарат дексаметазон

усиливал повреждение пирамидных нейронов гиппокампа, вызываемое действием аноксии, оксидативного стресса и эксайтотоксическим действием N-метил-D-аспартата.

В главе 4 установлено, что депрессогенные процедуры – хроническое воспаление мягких тканей спины крыс и уменьшение уровней моноаминов в мозге после введения резерпина вызвали угнетение релейных свойств глутаматергических синапсов проекционных пирамидных нейронов 5 слоя прелимбической коры, что проявлялось снижением амплитуд пВПСП, и было зарегистрировано при помощи электрофизиологических методов исследования. В этих же условиях нарушалась синаптическая пластичность этих нейронов, о чем свидетельствует угнетение развития длительной потенциации синаптической передачи. На фоне хронического воспаления и дефицита моноаминов в мозге крыс нарушалась функциональная активность ассоциативных пирамидных нейронов 2/3 слоев передней поясной коры. Это проявлялось возрастанием амплитуд пВПСП этих нейронов, но угнетением развития длительной потенциации синаптической передачи. Важно, что антидепрессанты имипрамин и амитриптилин уменьшали вызываемые депрессогенными процедурами нарушения релейных и пластических свойств синапсов пирамидных нейронов прелимбической и передней поясной коры. Следовательно, установленные нарушения активности пирамидных нейронов возможно лежат в основе развития депрессивного поведения крыс. Кроме того, они связаны с повреждениями нейронов депрессогенными процедурами, поскольку вещества с нейропротективной активностью – диакамф и соединение R-86 ослабляют проявления этих нарушений.

В главах 5 и 6 исследовано влияние нейропротекторов диакамфа и соединения R-86 на проявления вызванной неизбежным плавательным стрессом и хроническим воспалением мягких тканей спины поведенческой депрессии у крыс. Установлено, что имипрамин и амитриптилин в условиях их хронического введения, а также кетамин при однократном введении уменьшали время иммобилизации крыс в тесте вынужденного плавания, и увеличивали показатель предпочтения потребления раствора сахарозы. Нейропротекторы диакамф и соединение R-86 при хроническом введении уменьшали время иммобилизации в тесте Порсолта и проявление ангедонии при вызванной неизбежным плавательным стрессом и хроническим воспалением поведенческой депрессии. Однако, при хроническом введении интактным крысам ни диакамф, ни соединение R-86 не изменяли время иммобилизации крыс и показатель предпочтения потребления сладкого раствора. Позитивный референтный препарат пирацетам в условиях хронического введения демонстрировал активность, сходную с активностью диакамфа и соединения R-86. Негативный же референтный препарат дексаметазон усиливал проявления, вызванные плавательным стрессом, существенно увеличивая время иммобилизации и уменьшая показатель предпочтения потребления раствора сахарозы. Таким образом, показано, что нейропротекторы диакамф и соединение R-86 при хроническом введении обнаруживают антидепрессивное действие при двух моделях депрессивного поведения. Также проанализировано взаимодействие дробных доз трициклических антидепрессантов имипрамина и амитриптилина с нейропротекторами диакамфом, соединением R-86 и референтным препаратом пирацетамом по их влиянию на показатели депрессивного поведения, вызванного неизбежным плавательным стрессом и хроническим воспалением. Установлено, что вещества с нейропротективной активностью потенцируют поведенческие эффекты трициклических антидепрессантов.

В главе обсуждение результатов автор сопоставил полученные результаты с имеющимися данными литературы. При несовпадении с результатами других исследователей были даны пояснения данными собственных исследований. С использованием метода корреляционного анализа установлены вероятные функциональные связи нейропротективной и антидепрессивной активности диакамфа и соединения R-86. Установлено, что их антидепрессивное действие определялось антиоксидативным и антиэксайтотоксическим действием.

Выводы и научно-практические рекомендации обоснованы и представлены соответствии с целью и задачами исследования.

Материалы исследований опубликованы в 12 печатных работах, в том числе, в статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии требованиями.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. При моделировании депрессии в пирамидных нейронах префронтальной коры I наблюдали изменения релейных и пластических свойств кортикальных пирамидных нейронов. Какие из этих изменений являются ведущими в развитии депрессивного поведения?
2. Традиционно повреждение нейронов оценивают по данным морфологических (гистологических) исследований. Почему в Ваших исследованиях степень поврежденности нейронов оценивалась на основании изменений электрофизиологических параметров?
3. При моделировании депрессии в пирамидных нейронах префронтальной коры I наблюдали изменения релейных и пластических свойств кортикальных пирамидных нейронов. Какие из этих изменений являются ведущими в развитии депрессивного поведения?

#### **Заключение:**

Диссертация Зайки Тамары Олеговны «Экспериментальные исследования церебропротективной активности и ее связи с антидепрессивным действием фармакологических веществ производных бензимидазола и оксиндола» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи, связанной с выявлением и изучением нейропротекторных и антидепрессивных эффектов производных бензимидазола оксиндола, и их способности усиливать действие традиционных антидепрессантов, что имеет существенное значение для фармакологии, фундаментальной и практической медицины. По актуальности темы, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, объему проведенных исследований диссертация полностью соответствует критериям, указанным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Правительством Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 33 установленным для кандидатских диссертаций, а ее автор Т.О. Зайка достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 фармакология и клиническая фармакология.

#### Официальный оппонент.

Заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, профессор

29.10 2020 г.

Татьяна Александровна Воронина

Подпись профессора Т.А. Ворониной удостоверяю:

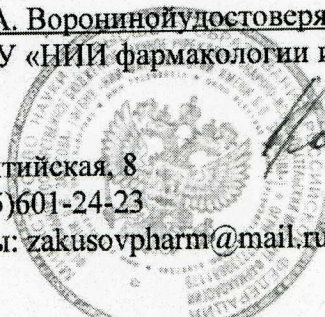
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,

к.б.н.

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8

Тел.: (495)601-21-84, (495)601-24-23

Адрес электронной почты: zakusovpharm@mail.ru



В.А. Крайнева

## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОНЕНТЕ ВОРОНИНОЙ Т.А.

По диссертации Зайки Тамары Олеговны «Экспериментальные исследования церебропротективной активности и ее связи с антидепрессивным действием фармакологических веществ производных бензимидазола и оксиндола» 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 Федеральное агентство научных организаций, г. Москва, ведущая лаборатория психофармакологии	Доктор медицинских наук (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология)	Профессор (14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология)	14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	1. Яснецов В.В., Воронина Т.А., Сkachилова С.Я., Яснецов В.В. Эффекты эмопага на переживающих срезгах гипшокампна крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2019. - Т. 82, № 8. - С. 37-40. 2. Золотов Н.Н., Позднев В.Ф., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. Пролинспецифические препараты как патогенетические маркеры тревожно-депрессивных расстройств и нейродегенеративных патологий в эксперименте и клинике. Возможное применение их ингибиторов // Экспериментальная

					и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81, № S. - С. 93.
					3. Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии // Фармакокинетика и фармакодинамика. - 2017. - № 3. - С. 14-19.

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

2020 г.

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8

Тел. (495)601-21-57, (499)151-18-81

Адрес электронной почты:

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

В.А. Крайнева



Председателю диссертационного  
совета Д 208.008.02 на базе  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования  
«Волгоградский государственный  
медицинский университет» Министерств  
здравоохранения Российской Федерации  
академику РАН, доктору медицинских  
профессору Петрову В.И.

Я, Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, проф.  
заведующая лабораторией психофармакологии федерального государственного  
бюджетного учреждения "Научно-исследовательский институт фармакологии имени  
Закусова" Федерального агентства научных организаций согласна быть официальной  
оппонентом по диссертации Зайки Тамары Олеговны на тему: «Экспериментальное  
исследования церебропротективной активности и ее связи с антидепрессивным действием  
фармакологических веществ производных бензимидазола и оксиндола», представленной  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14  
Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук  
(14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология),  
профессор, заведующая лабораторией психофармакологии  
ФГБУ "Научно-исследовательский институт  
фармакологии имени В.В. Закусова"  
Федерального агентства научных организаций

Т. А. Воронина

« 14 » 09 2020 г.

Подпись д.м.н., проф. Т.А. Ворониной удостоверяю  
Учёный секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова», к.б.н.



В.А. Крайнева

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8  
Тел. (495)601-21-57, (499)151-18-81  
Адрес электронной почты:  
[zakusovpharm@mail.ru](mailto:zakusovpharm@mail.ru)