

Отзыв

официального оппонента 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 в диссертационный совет Д.208.008.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Депрессивные и тревожно-депрессивные расстройства в настоящее время являются ведущими формами психических нарушений. Все более широкая распространенность депрессий в популяции подтверждается многочисленными эпидемиологическими данными. Депрессивные расстройства могут иметь разную этиологию и индивидуальный для каждого больного набор психопатологических синдромов, поэтому применение антидепрессантов не всегда является эффективным. Для депрессивных расстройств характерны морфофункциональные нарушения различных структур центральной нервной системы, а также изменения биохимических и патофизиологических процессов в организме. Изменения, запускаемые на нейрофизиологическом уровне, изучены недостаточно. Существует несколько теорий механизма развития депрессии. В последние годы функциональные и морфологические изменения при депрессии связывают с нарушением нейропластичности в лимбических структурах мозга, формирующих эмоции и настроение. Наблюдаемую при депрессии гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и увеличение уровней кортикотропин-релизинг фактора, адренокортикотропного гормона и кортизола связывают с атрофией дендритов нейронов в гиппокампе и префронтальной коре. Депрессивным расстройствам часто сопутствует воспаление, приводящее к дефициту серотонина, который обеспечивает нейропротекцию и регуляцию эмоций, настроения и поведения. Кроме того, продукты стресса и воспаления способствуют накоплению свободных радикалов и нейроактивных возбуждающих аминокислот. Это приводит к оксидативным и эксайтотоксическим повреждениям нейронов. Вещества с нейропротективным действием, не обладающие истинной антидепрессивной активностью, могут ослабить указанные повреждения

нейронов. Экспериментальное обоснование данных положений делает диссертационную работу Зайки Тамары Олеговны актуальной.

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

Впервые установлено, что диакамф и соединение R-86 действуют нейропротективно на клеточном уровне при цитотоксическом воздействии: глутаматной нейротоксичности, аноксии и оксидативном стрессе. Выявлено, что диакамф, соединение R-86 и антидепрессанты уменьшают моделируемые депрессогенными воздействиями повреждения пирамидных нейронов поверхностных и глубоких слоев прелимбической и передней поясной коры. Показано, что диакамф и соединение R-86, проявляющие церебропротективную активность, при хроническом введении крысам демонстрируют антидепрессивное действие в отношении поведенческой депрессии, вызванной плавательным стрессом и хроническим воспалением. Полученные эффекты более выражены при продолжительном введении указанных веществ. Антидепрессивное действие диакамфа и соединения R-86 определяется их антиоксидативным и антиэксайтотоксическим действием, а антианоксическое действие данных веществ на антидепрессивном действии не отражается.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов

Диссертационное исследование Зайки Тамары Олеговны выполнено на хорошем доказательном уровне. Эксперименты проведены на достаточном количестве лабораторных животных, которые были отобраны и распределены по группам. Результаты проанализированы с использованием корректной статистической обработки и представлены в диссертационной работе в виде таблиц и рисунков, явившихся основой для анализа, формулировки основных положений научного исследования, выводов и рекомендаций, что позволяет считать их обоснованными и логичными.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

По результатам диссертационного исследования Зайки Тамары Олеговны можно судить о механизмах развития изменений в работе передней поясной коры, префронтальной коры на нейрональном, синаптическом уровне при моделировании повреждений пирамидных клеток. При моделировании депрессивного фенотипа поведения *in vivo* можно оценить действие исследуемых церебропротекторных веществ и их комбинации с трициклическими антидепрессантами на изменение поведения животных. Корреляционный анализ показал, что между церебропротективной и антидепрессивной активностями исследуемых соединений существует

достоверная функциональная связь. Результаты диссертационного исследования включены в материалы лекций и практических занятий на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии, неврологии, психиатрии, физиологии, патологической физиологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Методические подходы к поиску веществ с потенциальным церебропротекторным и возможным антидепрессивным действием используются в научно-исследовательской работе кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

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 диссертационной работы достаточно обоснована актуальность, разработанность выбранной темы. Четко сформулирована цель и задачи исследования. Прописаны основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы, представлены результаты апробации результатов и сведения о публикациях. Выполнены основные требования, предъявляемые к данному разделу диссертационной работы.

Обзор литературы содержит критический анализ современных представлений о развитии депрессивного синдрома при хронических стрессогенных воздействиях и хроническом воспалении. Важно, что эти процедуры сопровождаются атрофическими процессами в структурах лимбической системы, в синапсе, в нейроне и его дендритах. Чем более выражены нейроатрофические процессы, тем менее эффективна терапия антидепрессантами. Наблюдаемое в клинических условиях усиление действия традиционных антидепрессантов типичными и атипичными антипсихотическими препаратами не дает ответа на вопрос - является это следствием присущей им психофармакологической или церебропротективной активности.

В главе «**Материалы и методы**» дано подробное описание используемых в работе методов, позволяющих достичь поставленных задач. В главе представлены методики моделирования депрессивного синдрома, методика электрофизиологического исследования, методика оценки

эмоциональных и поведенческих нарушений. Также указаны лекарственные и фармакологические вещества, используемые в диссертационной работе.

В **третьей главе** представлены результаты исследования спектра церебропротективной активности изучаемых веществ. При помощи электрофизиологического метода изучали переживающие срезы дорсального гиппокампа крыс, подвергавшиеся повреждающим воздействиям; затем наблюдали ослабление действия повреждающих воздействий у животных, получающих изучаемые нейропротективные вещества. Так, диакамф уменьшал оксидативное и аноксическое воздействие на пирамидные клетки гиппокампа, но не снижал эксайтотоксическое действие на эти нейроны, а соединение R-86 ослабляло влияние всех трех стрессовых воздействий на пирамидные нейроны гиппокампа. В работе продемонстрировано влияние ранее перечисленных стрессовых процедур на позитивные и негативные референтные препараты. Пирацетам и кетамин ослабляли действие стрессовых воздействий, а дексаметазон усиливал повреждение исследуемых нейронов.

В **четвертой главе** дано описание электрофизиологических исследований, в которых выявляли функциональные нарушения активности нейронов медиальной префронтальной коры крыс при моделировании депрессивного фенотипа поведения и изменения функций нейронов под действием исследуемых веществ. При помощи моделирования депрессии на животных путем создания хронического воспаления мягких тканей спины и введения резерпина, который снижает уровень моноаминов в мозге, получали угнетение релейных свойств глутаматергических синапсов проекционных пирамидных нейронов 5 слоя прелимбической коры, что проявлялось снижением амплитуды популяционных возбуждающих постсинаптических потенциалов. Регистрировали нарушение синаптической пластичности этих же нейронов, которое проявлялось угнетением развития длительной потенциации синаптической передачи. И выявляли нарушение функции ассоциативных пирамидных нейронов 2-3 слоев передней поясной коры, при этом амплитуда популяционных возбуждающих постсинаптических потенциалов увеличивалась, а длительная потенция синаптической передачи снижалась. Необходимо отметить, что нарушения синаптической пластичности и релейных свойств, вызванные моделированием депрессии, ослаблялись не только антидепрессантами, но и исследуемыми препаратами.

В **пятой и шестой главах** показано, что при вызванной неизбежным плавательным стрессом и хроническим воспалением поведенческой депрессии при хроническом введении церебропротекторов диакамфа и соединения R-86 уменьшалось время иммобилизации в тесте Порсолта и ослаблялось

проявление ангедонии. Такие же результаты на моделях, вызывающих депрессивный синдром, были получены при хроническом введении антидепрессантов имипрамина, amitриптилина и церебропротектора пираретама, а также при однократном введении кетамина. Однако, у интактных животных при хроническом введении ни диакамф, ни соединение R-86 не изменяли время иммобилизации крыс и показатель предпочтения потребления сладкого раствора. Дексаметазон, негативный референтный препарат, давал противоположные результаты, то есть усиливал проявления вызванного плавательным стрессом депрессивного поведения, существенно увеличивая время иммобилизации и уменьшая показатель предпочтения потребления раствора сахарозы. Таким образом, нейропротекторы диакамф и соединение R-86 при продолжительном введении обнаруживают антидепрессивное действие при двух моделях депрессивного поведения. Автором также проанализировано взаимодействие мелких доз трициклических антидепрессантов имипрамина и amitриптилина с нейропротекторами диакамфом, соединением R-86 и референтным препаратом пираретамом по их влиянию на показатели депрессивного поведения, вызванного неизбежным плавательным стрессом и хроническим воспалением. Полученные результаты представляют научный интерес. Установлено, что вещества с нейропротективной активностью потенцируют поведенческие эффекты трициклических антидепрессантов. Кроме того, диакамф, соединение R-86 и референтный препарат пираретам в условиях продолжительного введения усиливают поведенческие эффекты быстродействующего препарата кетамина.

В главе **обсуждение результатов** автором проведен сравнительный анализ и сопоставление полученных результатов с имеющимися литературными данными. Даны пояснения при несовпадении полученных результатов с результатами других исследователей. При помощи корреляционного анализа установлены вероятные функциональные связи нейропротективной и антидепрессивной активности пираретама, диакамфа и соединения R-86. Установлено, что антидепрессивное действие анализируемых веществ определялось их антиоксидативным и антиэксайтотоксическим действием, а антианоксическая активность не играла существенной роли в антидепрессивном действии исследуемых нейропротекторов. Автор показывает, что областью применения церебропротекторов в терапии депрессий является усиление действия антидепрессантов.

Выводы и научно-практические рекомендации обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных поправок. Однако хотелось бы получить ответы на следующие **вопросы**:

1. Почему одно из проявлений нейропротективной активности, антианоксическое действие исследуемых веществ, не играет существенной роли в их антидепрессивном действии?

2. Общепринятым является представление о том, что в основе депрессивных расстройств лежит нарушение функций моноаминергических нейронов мозга (используемая Вами резерпиновая модель депрессии). Почему Вы изучали церебропротективное влияние исследуемых веществ на пирамидных нейронах коры и гиппокампа, а не на моноаминергических нейронах мозга?

3. Каковы перспективы практического применения лекарственных препаратов на основе соединения R-86 при лечении хронических форм депрессии?

Заключение

Диссертационная работа Зайки Тамары Олеговны «Экспериментальные исследования церебропротективной активности и ее связи с антидепрессивным действием фармакологических веществ производных бензимидазола и оксиндола» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с предотвращением повреждения лимбических структур вследствие хронического стресса или воспаления, улучшением функционального состояния мозга и разработкой доклинической коррекции резистентных форм депрессивных расстройств, усилением действия традиционных антидепрессантов при лечении чувствительных и резистентных к фармакотерапии форм депрессии путем использования фармакологических веществ, обладающих церебропротективной активностью, имеющее большое значение для развития фармакологии.

По актуальности темы и решаемым задачам, методическому и методологическому уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Зайки Т.О. полностью соответствует критериям, указанным в «Положении о порядке присуждения

ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 №1168, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 №751), установленным для диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,
заведующая кафедрой клинической фармакологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
профессор

Г.А. Батищева

Адрес: Россия, 394036, Воронежская область,
г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10
Тел. (473) 259-89-90, (473) 253-00-05, (473) 265-68-47
mail@vrngmu.ru

Подпись профессора Г.А. Батищевой заверяю
Начальник Управления кадров
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России



С.И. Скорынин

« ___ » _____ 2020 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ БАТИЩЕВОЙ Г. 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 отрасль науки	Основные 3 работы за последние 3 года
Батищева Галина Александровна	1959 РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, заведующая кафедрой клинической фармакологии	доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	Профессор по кафедре клинической фармакологии	14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	<p>1. Анализ когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом типа 2 / Г.А. Батищева, И.О. Елизарова, О.В. Черенкова, А.В. Великий, Е.А. Киселева, Н.В. Разуваева //Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, №3. – С.577- 580.</p> <p>2. Лекарственные препараты и операторская деятельность / Г.А. Батищева, Ю.Н. Чернов, С.С. Любавская, Т.Е. Котельникова // Воронеж, изд-во «Истоки», - 2018. - 180 с.</p> <p>3. Особенности экзогенных отравлений у детей различного возраста / О.А. Жданова, Г.А. Батищева, Е.С. Карпушкина, Ю.А. Петухова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. – Т. 64, № 4. - С. 315.</p>

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

И.Э. Есауленко

Подпись профессора И.Э. Есауленко заверяю
начальник Управления кадров ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

С.И. Скорынин

« ___ » _____ 2020 г.



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

Я, Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации согласна быть официальным оппонентом по диссертации Зайки Тамары Олеговны на тему «Экспериментальные 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 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук
(14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология),
профессор, заведующая кафедрой клинической
фармакологии федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Воронежский
государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Г.А. Батищева

«__» _____ 2020 г.

Подпись д.м.н., проф. Г.А. Батищевой заверяю
Начальник Управления кадров
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России



С.И. Скорынин

«__» _____ 2020 г.