

Отзыв

на автореферат диссертации

Алексеевой Елены Валерьевны

«Участие опиоидных рецепторов желудочно-кишечного тракта в эмоционально-мотивационных состояниях крыс»,

на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01 – физиология

Попытки использовать периферические отделы эндогенной опиоидной системы как фармакологической мишени для коррекции физиологического состояния организма проводятся с 80-х годов прошлого века. Уже в те годы внимание исследователей было привлечено к опиоидным рецепторам (ОР) ЖКТ, как наиболее доступным для прямого фармакологического воздействия. Так, например, в 1988 было показано, что внутрижелудочное введение агонистов ОР стимулирует перистальтику ЖКТ у собак и, соответственно, изменяет уровень общего метаболизма (M. GUÉ et al., 1988). Диссертация Е.В. Алексеевой является логичным продолжением этого мирового тренда.

Актуальность работы и ее практическая значимость не вызывает сомнений и обусловлена важностью получения новых экспериментальных доказательств роли отдельных подтипов ОР в регуляции эмоционально-мотивационных состояний млекопитающих. Изюминкой диссертации являются данные о способности различных агонистов ОР по-разному модулировать эффекты никотина и этанола. Это открывает перспективы разработки новых лекарственных средств лечения алкоголизма и никотиновой зависимости. Работа выполнена и использованием большого набора современных методов и оставляет хорошее впечатление.

Однако, в процессе ознакомления с авторефератом возникает несколько вопросов и замечаний. К сожалению, методическая часть изложена в автореферате весьма лаконично и это не позволяет оценить некоторые результаты и выводы в полной мере. Не хватает описания хронометража проводимых автором манипуляций. Оценивать уровень метаболизма только по непрямой калориметрии (уровень газообмена), по-видимому, не совсем

корректно. Был бы неплохо дополнить калориметрию биохимическими данными, хотя бы на уровне основных показателей (общий азот, креатинин, уровень глюкозы и пр.). Почему в работе не использовались антагонисты ОР, хотя бы такие неспецифические, как тримебутин? Проводился ли корреляционный анализ двигательной активности и уровня тревожности с уровнем метаболизма крыс?

В качестве дискуссии хотелось бы обсудить некоторые результаты, полученные диссертантом, и их трактовку. Автору нужно определиться, рецепторы каких отделов ЖКТ были им изучены? Только желудка? Или вместе с 12-ти перстной кишкой? В названии звучит ЖКТ. В положениях, выносимых на защиту, – только желудок. В тексте упоминается тонкий кишечник. В выводах вперемешку упоминается желудок и весь ЖКТ.

Известно, что введение D-аминокислот в структуру пептидов значительно повышает их устойчивость к действию протеаз, даже в агрессивной среде желудка, и увеличивает время их жизни. Это показано не только для небольших пептидов, таких как DAGO, DADLE или Даларгин, но и для тридекапептидного анальгетика, вводимого внутривентриально (Титов и др., 2012). Поэтому утверждение диссертанта о быстром распаде введенных интрагастрально DAMGO и DADLE и их локальном воздействии только на рецепторы желудка не вполне правомочно. Учитывая быструю перистальтику у крыс, можно смело утверждать, что фактически в работе изучалось влияние на ОР желудка и проксимального отдела тонкого кишечника. Высока вероятность проникновения долгоживущих D-аминокислотных агонистов DAMGO и DADLE в кровь крыс. А это значит, что пептиды могли контактировать не только с ОР интрамуральных ганглиев вагуса в стенке желудка, но и с рецепторами симпатических ганглиев чревного и/или верхнебрыжеечного узлов и влиять на локальный баланс симпатического и парасимпатического отделов энтеральной нервной системы. Не этим ли влиянием можно объяснить зависимость физиологических эффектов агонистов от времени суток, характеризующегося, как известно, разной активностью симпатической и парасимпатической?

Можно по-разному трактовать результаты, полученные Е.В. Алексеевой, однако уже сейчас можно признать их ценность и важность для современной

физиологической науки.

Выводы сформулированы корректно, на основе обсуждения собственных данных и данных современной научной литературы. Следует, однако, отметить, что первая часть первого вывода содержит давно известный факт и ее необходимость непонятна.

В целом, работа Е.В. Алексеевой заслуживает самой положительной оценки.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа «Участие опиоидных рецепторов желудочно-кишечного тракта в эмоционально-мотивационных состояниях крыс» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013г. №842, с изменениями от 01.10.2018г. №1168, предъявляемым к диссертациям, а ее автор Алексеева Елена Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Ведущий научный сотрудник

лаборатории патофизиологии ФГБНУ НЦПЗ РАН

д.б.н., к.м.н

О.Ю.Соколов

Подпись
«ЗАВЕРЯЮ»
ВЕД. СРЕД. ПО КАДРАМ
ИВ ШЕСТАКОВА



24.04.2020