

ОТЗЫВ

официального оппонента о научно-практической значимости диссертации Алексеевой Елены Валерьевны «Участие опиоидных рецепторов желудочно-кишечного тракта в эмоционально-мотивационных состояниях крыс», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Актуальность исследования

Диссертация Елены Валерьевны Алексеевой посвящена исследованию влияния не проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) высоко специфичных агонистов мю-, дельта- и каппа-опиоидных рецепторов (ОР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на эмоционально-мотивационные состояния крыс и влияние на эффекты острого и хронического действия никотина и этанола.

Эмоции и мотивации играют ключевую роль в организации целенаправленного поведения. Они ориентируют организм на удовлетворение ведущих биологических потребностей. В мозге на основе каждой возникающей потребности формируется специфическое мотивационное возбуждение, которое является информационным нейрофизиологическим эквивалентом имеющейся в организме потребности.

Эндогенная опиоидная система (ЭОС), состоящая из двух разделенных ГЭБ отделов, безусловно, принимает участие во многих физиологических процессах, являющихся определяющими в организации целенаправленного поведения - эмоции, мотивации, положительное подкрепление, болевая чувствительность и висцеральные функции. Существенна роль ЭОС в связанных с изменениями мотивационно-эмоциональных функций механизмах, таких как повышенная тревожность, фобии, депрессии, нарушения пищевого поведения, алкоголизм и табакокурение.

Взаимодействие между центральным и периферическим отделами ЭОС регулируется ГЭБ, а также восходящими и нисходящими проекциями.

Наиболее важным и изученным является центральный отдел, однако с активностью периферического отдела также могут быть связаны эмоциональная реактивность, устойчивость к стрессу, развитие различных соматических расстройств. Непосредственное фармакологическое воздействие на центральный отдел ЭОС с целью коррекции его нарушенных функций связано с большой вероятностью возникновения побочных эффектов, особенно формирования зависимости.

Это и определяет актуальность разработки методов избирательного влияния на активность центральных звеньев ЭОС путем воздействия на ее периферический отдел. Для достижения указанной цели необходимо формирование системных представлений о механизмах взаимодействия центральной и периферической ЭОС.

Ранее была выдвинута гипотеза о наличии реципрокной составляющей в механизмах взаимодействия центрального и периферического отделов ЭОС. Она предполагает возможность влияния на центральные отделы ЭОС, через воздействие на периферические опиоидные рецепторы (ОР), расположенные в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Были получены экспериментальные данные, подтверждающие эту гипотезу. Обнаружено влияние некоторых лигандов периферических ОР на уровень тревоги и депрессивно-подобное поведение, показано, что информация от рецепторов желудка поступает в ЦНС посредством вагусной афферентации. Однако участие отдельных подтипов периферических ОР в организации поведения практически не изучено.

Таким образом, проблема, на решение которой направлена диссертационная работа Елены Валерьевны Алексеевой, является весьма актуальной как с точки зрения развития современной физиологии, так и разработки принципиально новых подходов к коррекции нарушений функций ЦНС.

Для оценки физиологических изменений использовались различные интегральные показатели поведения животных как в спокойных условиях так

называемой «домашней» клетки в компьютеризованной системе «Phenomaster», так и при эмоциональной нагрузке в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Как показатели эмоциональности крыс определялись уровни тревожности и депрессивности. Оценивались также пищевое поведение и уровень метаболизма.

Научная новизна работы

Впервые показано, что не проникающие через ГЭБ селективные агонисты мю-, дельта- и каппа-ОР при внутрижелудочном введении избирательно влияют на двигательную активность, метаболизм, пищевое поведение и уровень тревожности экспериментальных животных. Эффекты агонистов ОР при этом зависят от времени суток. Активация дельта- и каппа-ОР снижает двигательную активность, как в светлое, так и темное время суток. Для агониста каппа-ОР DAMGO этот эффект более выражен в светлый период мониторинга. Агонист мю-ОР существенно усиливает локомоторную активность преимущественно в темный период. Введение агониста мю-ОР увеличивало потребление пищи в темное время суток и несколько повышало интенсивность метаболизма вне зависимости от светового периода. Активация дельта-ОР существенно увеличивает суточное потребление пищи и снижает метаболизм в любой световой период.

Агонист мю-ОР в основном усиливает стимулирующее действие никотина, а агонист каппа-ОР его подавляет.

Периферическое введение каппа-агониста приводит к подавлению всех, регистрируемых параметров синдрома отмены никотина. Обнаруженное диссертантом влияние на эффекты никотина представляет практический интерес для создания новых препаратов лечения никотиновой зависимости.

Впервые обнаружено, что периферическое введение агониста мю- и каппа-ОР в существенной степени предотвращает снижение двигательной активности и уровня метаболизма, вызванные введением этанола,

Выполненное исследование впервые показало, что активация каппа-ОР желудка подавляет антиноцицептивное действие этанола и повышает скорость формирования толерантности к нему. Активация мю-ОР желудка, напротив, замедляет формирование толерантности к этому эффекту этанола.

Полученные результаты позволяют рассматривать периферические ОР в качестве мишеней для создания новых оригинальных корректоров ряда негативных эффектов алкоголя.

Достоверность и обоснованность результатов

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством экспериментальных животных, современными методами исследования, соответствующим поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены и обоснованы убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках. Обработка результатов проведена с использованием современных средств и методов обработки информации, тщательного статистического анализа экспериментальных данных.

Результаты диссертационной работы отражены в 19 публикациях, из них 10 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также 6 статей в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ: 15-04-01690А «Роль центральных и периферических отделов эндогенной системы в формировании толерантности к этанолу».

Практическая и теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в выяснении роли отдельных подтипов ОР желудка в регуляции эмоционально-мотивационных функций животных.

Практическая ценность работы заключается в разработке новых подходов для влияния на функции ЦНС, воздействуя на ОР желудка. Результаты работы могут использоваться при разработке новых лекарственных средств лечения алкоголизма и никотиновой зависимости.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 127 страницах печатного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 23 рисунками. Работа включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследований», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы». Список литературы содержит 222 источников, из них 44 отечественных и 178 зарубежных.

Общая характеристика работы

Во **введении** обоснована актуальность исследования, сформирована цель, задачи, необходимые для ее достижения, основные положения, выносимые на защиту, которые определяет теоретическую и практическую значимость. Приведен список публикаций и апробаций по теме диссертационной работы.

Цель исследования заключается в получение экспериментальных доказательств участия отдельных подтипов ОР желудка в регуляции эмоционально-мотивационных состояний у крыс. Задачи соответствуют поставленной цели.

Первая глава диссертационной работы – обзор литературы содержит три раздела, в которых анализируются современные данные научной литературы по изучаемым вопросам. В первом разделе отражены общие сведения об ОР и их лигандах как в мозге, так и на периферии. Представлена ЭОС, ее структура и функции. Во втором разделе показано взаимодействие центрального и

периферического отделов ЭОС. Третий раздел 1 главы посвящен взаимодействию ОС с алкоголем и никотином.

Полученные результаты научных исследований указывают на возможность влияния на физиологические функции, связанные с ОС, путем воздействия на их рецепторы не только в ЦНС, но и на периферии. Показана возможность влияния периферического введения лигандов ОР, не проникающих через ГЭБ, на эмоционально-мотивационные функции животных.

Вторая глава «Материалы и методы» содержит описание объекта, этапов и организацию исследования, подробную характеристику применяемых в работе методов: методику определения уровня тревожности и локомоторной активности в ПКЛ, тесты «Горячая пластина» и «Подвешивание за хвост», а также систему для автоматического круглосуточного мониторинга паттернов поведения животных Phenomaster.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Данный раздел посвящен изучению суточной двигательной активности, изменений уровня метаболизма и пищевого поведения крыс после периферического (внутрижелудочного) введения селективных пептидных агонистов мю-, дельта- и каппа- ОР в модульной установке Phenomaster.

Кроме того проведено изучение уровня тревожности и двигательной активность у крыс в ПКЛ.

Более того, целью данного раздела стало изучения влияния лигандов трех подтипов ОР на эффекты действия никотина и этанола. Также было проведено изучение действия агонистов ОР на эффекты острого введения никотина и влияния лигандов каппа-ОР на синдром отмены никотина.

В четвертой главе проведено обсуждение полученных результатов на основе анализа и сопоставления полученных экспериментальных данных и сведений, имеющих в современной научной литературе. Убедительно показана роль отдельных подтипов ОР желудка в регуляции эмоционально-

мотивационных функций животных и обоснованы новые подходы для воздействия на функции ЦНС посредством влияния на ОР желудка. Результаты работы могут использоваться при разработке новых лекарственных средств лечения алкоголизма и никотиновой зависимости.

Выводы аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования, логически связаны с доказательством положений, выносимых на защиту.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Однако в работе встречаются опечатки и слитные слова. Однако это возможно при компьютерном форматировании текста работы в различных операционных системах. Высказанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования.

Заключение

Диссертация Алексеевой Елены Валерьевны на тему: «Участие опиоидных рецепторов желудочно-кишечного тракта в эмоционально-мотивационных состояниях крыс» под руководством д.м.н., член-корреспондента РАН, профессора С.К. Судакова, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи по изучению участия отдельных подтипов периферических ОР в организации поведения животных. Тема исследования является весьма актуальной для развития физиологии как теоретической науки и разработки принципиально новых подходов к коррекции нарушений функции ЦНС.

По методологическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, с изменениями от 01.10.2018г. №1168, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Алексеева Елена

Валерьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент

доктор биологических наук,
профессор, главный научный
сотрудник лаборатории
психофармакологии ФГБНУ
«НИИ фармакологии имени
В.В.Закусова»

Золотов

Золотов Николай Николаевич

Подпись доктора биологических наук, профессора Н.Н.Золотова подтверждаю
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова»,
кандидат биологических наук

13.04.2020 г.



В.А.Крайнева

Адрес: г.Москва, 125315.Балтийская ул., д.8. Телефон 8(495)601-23-04, e-mail:zolotovnn@gmail.com.

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова». Должность в организации: главный научный сотрудник лаборатории психофармакологии.