


УТВЕРЖДАЮ
Проректор – начальник
МГУ имени М.В.Ломоносова
доктор физико-математических
наук, профессор
А.А.Федянин


2020 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
на диссертационную работу

АЛЕКСЕЕВОЙ Елены Валерьевны

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

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01 (физиология)

Актуальность исследования

Эмоции и мотивации, играющие ключевую роль в организации целенаправленного поведения, ориентируют организм на удовлетворение биологических потребностей. При этом в мозге не формируется специфическое мотивационное возбуждение, представляющее собой информационный нейрофизиологическим эквивалент необходимой организму потребности.

Важную роль выполняет эндогенная опиоидная система, которая принимает участие во многих физиологических процессах, являющихся определяющими в организации целенаправленного поведения - эмоции, мотивации, положительное подкрепление, болевая чувствительность и висцеральные функции. Существенно участие этой системы в механизмах, связанных с изменениями мотивационно-эмоциональных функций, таких как повышенная тревожность, фобии, депрессии, нарушения пищевого поведения, алкоголизм и табакокурение, другие виды зависимости.

Известно, что эндогенная опиоидная система состоит из двух разделенных гемато-энцефалическим барьером (ГЭБ) отделов - центрального и периферического. Наиболее важным и довольно изученным является ее центральный отдел. Однако осуществлять какие-либо воздействия на центральный отдел с целью коррекции нарушенных функций довольно сложно в связи с большой вероятностью возникновения побочных эффектов, особенно формирования зависимости.

Выдвинутая ранее в лаборатории физиологии подкрепления гипотеза о реципрокном взаимодействии центрального и периферического отделов эндогенной опиоидной системы показала возможность воздействовать на центральные отделы, влияя на периферические опиоидные рецепторы (ОР), расположенные в желудочно-кишечном тракте. Так периферическое введение не проникающего через ГЭБ агониста мю-ОР лоперамида достоверно приводит к снижению, а антагониста метилналоксона – к увеличению выброса бета-эндорфина в межклеточное пространство поясной коры мозга крыс. Показано, что лоперамид в основном оказывает анксиолитическое действие, в то время как периферический эффект метилналоксона выражается в основном в депрессивном влиянии. Было показано, что информация от опиоидных рецепторов желудка поступает в центральную нервную систему посредством вагусной афферентации.

Таким образом, изучение участия отдельных подтипов периферических опиоидных рецепторов в организации поведения животных является весьма актуальным направлением для физиологии и разработки принципиально новых подходов к коррекции нарушений функции ЦНС.

Научная новизна работы

Впервые показано, что периферическое введение не проникающих через ГЭБ агонистов мю-, дельта- и каппа-ОР оказывает влияние на двигательную активность, метаболизм, пищевое поведение и уровень тревожности. При этом эффекты агонистов ОР зависят от времени суток.

Активация дельта- и каппа-ОР приводит к снижению двигательной активности в светлое и темное время суток. Для агониста каппа-ОР этот эффект более выражен в светлый период. Агонист мю-ОР существенно усиливал двигательную активность преимущественно в темный период. Введение агониста мю-ОР увеличивает потребление пищи в темное время суток, а каппа-ОР снижает его в основном в светлое время. Введение агониста дельта-ОР существенно увеличивает суточное потребление пищи в любой световой период.

В каждый световой период, только мю-агонист DAMGO незначительно повышал интенсивность метаболизма. Остальные агонисты в разной степени снижали уровень метаболизма крыс.

Активация дельта-ОР в ЖКТ крыс приводит к увеличению потребления корма и снижению уровня метаболизма. Активация каппа-ОР подавляет пищевое поведение и метаболизм у крыс в любой световой период. Агонист мю-ОР повышает уровень метаболизма у крыс.

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

Периферическое введение каппа-агониста приводит к подавлению всех, регистрируемых нами параметров синдрома отмены никотина. Обнаруженное изменение эффектов никотина представляет практический интерес с целью создания новых лекарственных препаратов для 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, что позволяет рассматривать периферические ОР как мишени для создания новых оригинальных препаратов с протрезвляющим действием для коррекции ряда негативных эффектов алкоголя.

Выполненное исследование впервые показало, что активация каппа-ОР желудка подавляет анальгетическое действие этанола и повышает скорость

формирования толерантности к нему. Активация мю-ОР желудка, напротив, замедляет формирование толерантности к этому эффекту этанола.

Достоверность и обоснованность результатов

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством экспериментальных животных, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Обработка результатов проведена с использованием современных средств и методов обработки информации, статистического анализа 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 грантом РФФИ: 15-04-01690А «Роль центральных и периферических отделов эндогенной системы в формировании толерантности к этанолу».

Практическая и теоретическая значимость работы

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

Практическая ценность работы заключается в разработке новых подходов для воздействия на функции ЦНС при воздействии на ОР желудка. Результаты работы могут использоваться при разработке новых лекарственных средств лечения алкоголизма и табакокурения.

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** автор описывает актуальность исследования, формирует цель, задачи, необходимые для ее достижения, основные положения, выносимые на защиту, 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.

В **первой главе** диссертационной работы – обзор литературы содержит анализ литературных источников, имеющихся на сегодняшний день по изучаемым вопросам в 3-х разделах. В первом разделе отражены общие сведения об опиоидных рецепторах и лигандах как в мозге, так и на периферии. Представлена эндогенная опиоидная система, структура и ее функции. Во втором разделе показано взаимодействие центрального и периферического отделов эндогенной опиоидной системы. Третий раздел первой главы посвящен взаимосвязи опиоидной системы с алкоголем и никотином.

Автор показал возможность влияния на физиологические функции, связанные с опиоидной и дофаминовой системой, путем воздействия на их рецепторы не только в ЦНС, но и на периферии. Показана возможность

влияния периферического введения не проникающих через ГЭБ лигандов ОР на эмоционально-мотивационные функции животных.

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

В третьей главе работы изложены результаты собственных исследований диссертанта. Данный раздел посвящен изучению суточной двигательной активности, метаболизма и пищевого поведения крыс после периферического, внутрижелудочного введения пептидных агонистов мю-, дельта- и каппа- ОР в модульной установке «Phenomaster», а также изучению уровня тревожности и двигательной активности крыс в ПКЛ. Кроме того, целью данного раздела стало влияние лигандов опиоидных рецепторов на эффекты никотина и этанола, изучение действия лигандов опиоидных рецепторов на эффекты острого введения никотина, а также влияния лигандов каппа-ОР на синдром отмены никотина.

Целью данной главы явилось изучение роли ОР ЖКТ в механизмах психостимулирующего и анальгетического эффектов, а также развития толерантности к этанолу.

В четвертой главе проведено обсуждение полученных результатов на основе анализа и сопоставления полученных экспериментальных данных и имеющихся в доступной научной литературе источниках. Убедительно показана роль отдельных подтипов ОР желудка в регуляции эмоционально-мотивационных функций животных, что дает надежду на новые подходы для влияния на функции ЦНС при воздействии на ОР желудка. Результаты работы могут использоваться при разработке новых лекарственных средств лечения алкоголизма и табакокурения.

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

Замечания по диссертации

Серьезных замечаний, отрицательно влияющих на качество работы, не найдено. Информативность представленных иллюстраций достаточна. Достоверность не вызывает сомнений. Иногда наблюдаются слитные слова в предложениях. Однако это может быть связано с различными версиями операционных систем и их совместимость. Это ни в коем случае не снижает ценности представленного диссертационного исследования.

При прочтении текста возникли следующие вопросы к диссертанту:

1. С чем могут быть связаны различия в результатах определения влияния агонистов на двигательную активность крыс в условия приподнятого крестообразного лабиринта и в модульной системе Phenomaster?
2. Как синдром отмены никотина может быть связан с его влиянием на дофаминегическую систему?

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 является весьма актуальным направлением для физиологии 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.

Отзыв подготовлен и обсужден на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова»

«13» апреля 2020 г.

Зав. кафедрой физиологии
человека и животных биологического
факультета МГУ имени М.В.Ломоносова,
профессор, д.б.н.

Каменский Андрей Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы д.1

Телефон: +7 (495) 939-27-29; e-mail: info@rector.msu.ru