

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 изучению роли различных подтипов опиоидных рецепторов желудка в регуляции эмоционально-мотивационных состояний у лабораторных животных. Эндогенная опиоидная система (ЭОС) вовлечена в обеспечение многих физиологических процессов, являющихся определяющими для организации целенаправленного поведения - это эмоции, мотивации, положительное подкрепление болевая чувствительность и висцеральные функции. Существенно участие ЭОС в механизмах, связанных с изменениями мотивационно-эмоциональных функций, таких как тревожность, фобии, депрессии, нарушения пищевого поведения, а также различные формы зависимости, в частности, алкоголизм и табакокурение.

Эндогенная опиоидная система состоит из центрального и периферического отделов, взаимодействие между которыми регулируется гемато-энцефалическим барьером (ГЭБ), а также восходящими и нисходящими проекциями. Наиболее важным и достаточно изученным является центральный отдел ЭОС, однако с активностью периферического отдела также могут быть связаны эмоциональная реактивность, уровень стрессоустойчивости, развитие соматоформных расстройств. Известно, что непосредственное фармакологическое воздействие на центральный отдел ЭОС с целью коррекции его нарушенных функций связано с большой

вероятностью возникновения побочных эффектов, особенно формирования зависимости.

Это 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.

Научная новизна работы

Впервые показано, что не проникающие через ГЭБ агонисты мю-, дельта- и каппа-ОР в условиях периферического введения оказывают избирательное влияние на двигательную активность, метаболизм, пищевое поведение и уровень тревожности. Обнаружено, что 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 увеличивало потребление пищи в темное время суток и несколько повышало интенсивность метаболизма вне зависимости от светового периода. Активация дельта-ОР существенно увеличивала суточное потребление пищи и снижала 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 анальгетическое 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 при создании новых оригинальных препаратов для коррекции ряда негативных эффектов алкоголя.

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, 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 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** 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.

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 функции. Во втором разделе показано взаимодействие центрального и периферического отделов эндогенной опиоидной системы. Третий раздел 1 главы посвящен взаимосвязи опиоидной системы с алкоголем и никотином.

Автор показал, что результаты научных исследований, указывают на возможность влияния на физиологические функции, связанные с опиоидной системой, 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 двигательной активности в приподнятом крестообразном лабиринте (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 диссертации. Данный раздел посвящен изучению суточной двигательной активности, метаболизму и пищевому поведению крыс после периферического, внутрижелудочного введения пептидных агонистов мю-, дельта- и каппа- ОР в модульной установке «Phenomaster». А также изучению уровня тревожности и двигательную активность у крыс в ПКЛ. Кроме того, целью данного раздела стало влияние лигандов опиоидных рецепторов на эффекты действия никотина и этанола. Изучение лигандов опиоидных рецепторов на эффекты острого введения никотина и влияние 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 литературных источниках. 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 табакокурения.

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

Замечания по диссертации

1. В обзоре литературы целесообразно было более подробно обосновать выбор и рассмотреть вопрос о фармакокинетике использованных

агонистов опиатных рецепторов (динамика всасывания из ЖКТ, деградации и т.д.).

2. Сведения о предварительной адаптации животных к смене суточного ритма при тестировании двигательной активности следовало привести не в разделе «Обсуждение», а в главе «Материалы и методы», несколько более подробно остановившись на деталях процедуры.

3. При обсуждении результатов заслуживает более пристального рассмотрения роль ядра солитарного тракта в механизмах реализации эффектов активации разных типов ОР желудочно-кишечного тракта.

4. Анализ эффектов агонистов различных ОР в каждой из использованных физиологических моделей целесообразно было бы дополнить анализом профиля наблюдаемых физиологических эффектов для каждого лиганда, подчеркнув определенную специфичность их паттерна.

5. В тексте работы имеются опечатки.

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 в плане

развития физиологии как теоретической науки, а также 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,
ведущий научный сотрудник
лаборатории клинической
нейрофизиологии ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр
психиатрии и наркологии
им.В.П. Сербского» Минздрава
РФ

Сторожева Зинаида Ивановна

Адрес: г.Москва, Кропоткинский переулок, д.23. Телефон 8(495)637-46-22, e-mail: storozheva_zi@mail.ru. Наименование организации: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им.В.П. Сербского» Минздрава РФ. Должность в организации: ведущий научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии.



10.04.2020