



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022

тел.: +7 (812) 234-6868; факс: +7 (812) 234-9489; e-mail: iem@iems.spb.ru; https://iems.spb.ru

ОКПО 01897179 ОГРН 1037828000198 ИНН/КПП 7813045787/781301001

21.04.2025 № 424-3/04-21

на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

И. о. директора

Федерального государственного
бюджетного научного учреждения

«Институт экспериментальной медицины»

доктор медицинских наук, профессор



О. Н. Эргашев

21 апреля 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Немеца Всеволода Владимировича «Изучение дофаминергического компонента стресс индуцированных поведенческих адаптаций», представленную к защите в диссертационный совет Санкт-Петербургского государственного университета на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы обусловлена распространённостью депрессивных и тревожных расстройств в мире, одной из основных причин которых является стресс. Стресс сопровождается различными изменениями (физиологическими, иммунными, поведенческими), направленными на адаптацию организма к стрессорному воздействию. Для эффективного приспособления к различным неблагоприятным условиям среды, служат так называемые адаптивные стратегии

поведения. Актуализация определенной (активной или пассивной) стратегии поведения в определенных (постоянных или изменяющихся) условиях среды обеспечивает эффективную адаптацию особи к различным стрессорам и в конечном итоге – выживание. Для эффективного подбора психологических или фармакологических методов предупреждения негативных последствий стресса необходимо знать его нейрохимические и поведенческие индикаторы у людей с различным типом стрессовой реакции. Такие типы стрессовой реакции были смоделированы в данной диссертации на животных. Животные с активной и пассивной стратегией поведения, различного пола и социального статуса подвергались различным воздействиям, соответствующим особенностям стрессовых ситуаций и их последствий в жизни человека: социальный стресс, стресс повседневности, посттравматическое стрессовое расстройство и др. Результатом стало выявление возможных нейрохимических механизмов адаптации животных к такому ряду стрессоров, такие механизмы важны и актуальны ввиду недостаточной проработанности проблемы эффективности методик, направленных на борьбу со стрессом у людей.

В диссертации использованы как проверенные поведенческие, биохимические, цитологические методы, так и относительно новая в России методика прижизненной регистрации секреторной активности мезолимбической дофаминовой нейромедиаторной системы у грызунов – быстро-сканирующая циклическая вольтамперометрия. В работе представлено подробное описание данной методики и методические наработки самого диссертанта. Отдельная серия экспериментов посвящена изучению селективного действия антидепрессанта бупропиона, и снижения эффективности антагониста D2 рецепторов раклоприда через сутки после социального стресса. Все эти данные является важными и актуальными в свете проблем персонализированной медицины. Так как для эффективного подбора психологических или фармакологических способов борьбы со стрессом и его последствиями необходимо изучение особенностей стрессовой реакции, выявление внутренних механизмов, что было и сделано диссертантом в данной работе.

Научная новизна основные выводов и результатов исследования

Впервые предложена персонализированная модель влияния стрессоров различного типа и длительности на животных различного пола и типа стрессовой реакции, эти данные тщательно проанализированы, обобщены, представлено заключение. Кроме того, делается попытка выявить индивидуальные различия у животных по целому ряду показателей (поведение, биохимия, нейрохимия, физиология) как до, так и после воздействий стрессоров. Такой комплексный подход является большим преимуществом данной работы.

Показаны механизмы стрессовой адаптации, которые являются новыми в свете пластичности дофаминовых рецепторов и связи этой пластичности с наблюдаемыми поведенческими, физиологическими и биохимическими изменениями. Впервые выявлена чувствительность дофаминовой системы к незначительным однократным стрессорам. Следует добавить, что быстро сканирующая циклическая вольтамперометрия позволяет выявить такие различия в функционировании мезолимбической дофаминергической системы и ее рецепторов даже тогда, когда поведенческие различия отсутствуют или не значительны.

В диссертации не только подтверждены (с помощью поведенческих методов) данные о стресс-зависимом потреблении алкоголя (полученные ранее профессором Будыгиным Е.А. с помощью методов оптогенетики), но и выявлено влияние гена триптофангидроксилазы второго типа *TPH2* на мотивационное и алкогольное поведение у крыс, с помощью различных поведенческих и нейрохимических методик. Впервые показана вовлеченность центральной серотонинергической нейротрансмиссии в мотивационные процессы, связанные с агрессией и алкогольным потреблением.

Результаты эксперимента по исследованию эмоционального воздействия на животных, приводящего к длительным посттравматическим изменениям в течение месяца после однократного воздействия, являются новыми и важными, так как модели посттравматического стресса на животных ограничены, следовательно, такие данные ценны для понимания механизмов развития посттравматического стрессового расстройства.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

В результате проведенных исследований получены новые данные, расширяющие знания о дофамин-опосредованных механизмах адаптации животных к действию различных стрессоров. Так как механизмы стрессовой адаптации являются важной и малоизученной областью науки, то данные исследования вносят значительный вклад в становление данной области науки.

Новые индивидуализированные подходы к нейробиологическим особенностям стрессовых реакций организма, реализуемых в зависимости как от типа данной реакции (активная или пассивная), так и от пола помогут разработать новый индивидуализированный подход к лечению различного типа зависимостей, депрессии, тревожный и посттравматических расстройств.

Показанные в данной диссертации поведенческие и нейрохимические механизмы адаптации к стрессорам различной природы и длительности могут в будущем стать фундаментом для разработки и подбора эффективных доз новых селективных антидепрессантов, разработанных с учетом половых и индивидуальных особенностей стрессовой реакции человека. Исследования нейрохимических основ посттравматического стрессового расстройства и патологического злоупотребления алкоголем, поможет в будущем подобрать эффективную терапию для лечения данных заболеваний.

Теоретическая значимость диссертационного исследования обусловлена и тем, что в нём показана важная роль дофаминергической нервной передачи в формировании поведенческих стратегий, направленных на адаптацию к стрессорным воздействиям. Выявленные диссертантом фундаментальные механизмы стрессовых адаптаций и индивидуализированных стрессовых реакций могут стать фундаментом для дальнейших исследований и применений полученных диссертантом закономерностей на человеке, что отражает высокий трансляционный потенциал данной работы.

Достоверность научных результатов и выводов

Достоверность научного материала и выводов подтверждается большим объемом исследованного материала, проведенного в 7-ми экспериментальных сериях, объединенных общей концепцией и логикой, нацеленной на решения поставленных перед исследователем задач. Достоверность полученных данных

подтверждена статистической обработкой с помощью компьютерных программ. Научная достоверность данных подтверждена публикациями соискателя.

Структура и содержание работы

Построение диссертации стандартное, оформление соответствует ГОСТУ. Диссертационная работа изложена на 198 страницах, состоит из введения, глав литературного обзора, методов исследований, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, включающего в себя 389 источников (10 отечественных и 379 зарубежных) и приложения. Текст иллюстрирован 56 рисунками, 8 таблицами.

В разделе «Введение» убедительно обосновывается актуальность проведенных исследований, сформулированы его цели и задачи, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна достигнутых результатов, их теоретическая и практическая значимость. Обзор литературы отражает высокий уровень осведомленности автора об истории и нейрохимии стресса, депрессивного и посттравматического расстройства и стратегий поведения.

В «Обзоре литературы» дано подробное описание так же метода быстросканирующей циклической вольтамперометрии, показана история становления метода, даны различные варианты применения; особую часть «введения» занимает характеристика мотивационного и зависимого поведения, генетических линий-нокаут по соответствующим генам.

В разделе «Методы исследований» описаны как традиционные, так и новейшие методики, используемые диссертантом, дано подробное описание всех используемых в данном исследовании методик (поведенческие, физиологические, биохимические, генетические и др.), в соответствующей главе описаны способы статистической обработки данных и даны ссылки на необходимые протоколы биоэтической комиссии.

Глава «Результаты исследований» разбита подглавы, объединенные одной логикой и тематикой, заявленной в названии диссертации. В первой подглаве диссертант приводит собственные данные и методические наработки, связанные с быстросканирующей циклической вольтамперометрии *in vivo*, которая далее применяется в последующих экспериментах диссертанта. В этой подглаве на с. 84

допущена неточность: вероятно, имеется в виду, что глубина установки электродов зависит от массы крыс, а не наоборот. Во второй подглаве диссертант описывает свои данные, связанные с нейрохимическими основами алкогольного и агрессивного поведения. Где показывает высокую агрессивность ТРН2 крыс, так же повышенный уровень у них стресс-зависимого алкогольного потребления, что по данным диссертанта связано с изменением дофаминергической нейротрансмиссии. В третьей и четвертой подглавах диссертант исследует дофамин опосредованные механизмы последствий стресса социального поражения на самцов и самок крыс с различной стратегией поведения. Диссертантом показано, что даже через 24 часа после такого стресса наблюдаются значительные изменения дофаминовой нейротрансмиссии у животных, зарегистрированных с помощью быстро-сканирующей циклической вольтамперометрии, так же поведенческие отклонения, так же диссертант выявил половые и групповые особенности такой реакции. В четвертой подглаве диссертант исследует нейрохимические корреляты стрессорного поведения у животных с различной стратегией поведения при действии хронических и субхронических стрессоров. В данном разделе Немец В.В. проведен комплексный анализ животных до и после стрессорного воздействия, с помощью различных (поведенческих биохимических, физиологических и нейрохимических) методик показана высокая подверженность животных с активным типом стрессорной реакции таким стрессорам, так же показано селективное действие антидепрессанта бупропиона, влияющего на дофаминовую систему, на животных с активной стратегией поведения. В пятой подглаве показано, что бесконтактное эмоциональное воздействие может приводить к длительному посттравматическому стрессу у животных. Обсуждение полученных результатов диссертантом дано в соответствующих разделах, описанных выше. Результаты диссертационного исследования соответствуют поставленной автором цели.

В разделе «Заключение» обобщены влияния стрессоров (однократный/длительный) на животных с различной стратегией поведения, представлена обобщающая схема различной подверженности животных с активной и пассивной стратегией поведения к стрессорным воздействиям различной длительности. Намечены возможные направления научного поиска.

Выводы целиком вытекают из результатов исследования.

Выдвинутые диссертантом научные положения научно обоснованы и подтверждаются экспериментальными исследованиями. Выводы диссертации основаны на полученных результатах и соответствуют поставленным целям и задачам. Личный вклад автора в разработку научной проблемы не вызывает сомнения.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в научных изданиях. По результатам диссертационной работы было опубликовано 12 работ (в 9-ти из которых диссертант выступал первым автором) в том числе в престижных международных журналах, входящих в базы данных Web of Science и Scopus. Результаты представлены на восьми международных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Поведенческие и нейрохимические механизмы адаптации к воздействию стрессоров различной природы и длительности, показанные в данной диссертации, могут в будущем стать фундаментом для разработки и подбора эффективных доз новых селективных антидепрессантов, разработанных с учетом половых и индивидуальных особенностей стрессовой реакции, данные результаты могут иметь высокую трансляционную ценность. В образовательных целях данные результаты могут быть включены в образовательные программы по разделам: «Физиология», «Физиология центральной нервной системы».

Замечания к работе.

1. Текст диссертационной работы содержит опечатки и речевые ошибки, которые существенно не сказываются на восприятии текста и не влияют на научную ценность результатов. Автор не всегда придерживается научного стиля изложения.
2. Слишком много мелких задач, которые можно было бы объединить в меньшее число более крупных.
3. В ряде выводов недостаточно конкретики.
4. Проигнорирован ряд отечественных работ по теме диссертации.

5. Вместо устоявшегося в отечественной литературе названия метода «быстро-сканирующая циклическая вольтамперометрия» автор зачастую использует кальку с английского языка – отсутствующее в русском языке слово «вольтамметрия».

Вопросы в порядке научной дискуссии:

1. Как происходил отбор животных по стратегиям поведения?
2. Была ли обнаружена прямая корреляция между поведенческими данными и данными полученными методом быстро сканирующей циклической вольтамперометрии?

Замечания и вопросы не носят принципиального характера и не умаляют научной ценности полученных автором результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

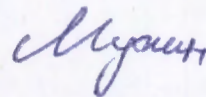
Диссертационная работа Немеца Всеволода Владимировича «Изучение дофаминергического компонента стресс индуцированных поведенческих адаптаций», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится совокупность новых научных результатов, имеющих большое значение для физиологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму и уровню проведённых исследований диссертационная работа Немеца В. В., полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в текущей редакции), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Немец Всеволод Владимирович заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Отзыв подготовлен старшим научным сотрудником Лаборатории нейробиологии интегративных функций мозга ФГБНУ «ИЭМ» к.м.н. Мухиным Валерием Николаевичем.

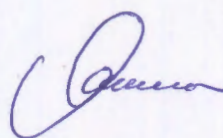
Отзыв обсуждён и одобрен на расширенном заседании Лаборатории нейробиологии интегративных функций мозга ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 2 от 16.04.2025).

Старший научный сотрудник Лаборатории нейробиологии интегративных функций мозга ФГБНУ «ИЭМ», к.м.н.



Мухин В. Н.

Заведующий Лабораторией нейробиологии интегративных функций мозга ФГБНУ «ИЭМ», к.б.н.



Абдурасулова И. Н.

17.04.2025

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Телефон: 8 (812) 234-68-68

e-mail: iem@iemspb.ru