

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Редькиной Ангелины Владимировны
«Роль ГАМК- и NMDA-рецепторов мозга крыс в модуляции латентного
торможения: значение эмоционального и генетического факторов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01 – физиология

Актуальность работы. Одним из важнейших приспособительных механизмов, которые сформировались в процессе адаптации к условиям существования, является способность организма концентрировать внимание на сигналах, несущих важную информацию для жизнеобеспечения, и игнорировать незначимые стимулы. Селективное восприятие поступающей в ЦНС информации дает возможность адекватно реагировать на наиболее значимые стимулы и выбирать оптимальную стратегию поведения. Дальнейшее исследование нейрохимических основ процесса селекции информации может служить основой не только для решения теоретических вопросов фундаментальной физиологии и фармакологии, но и иметь практическое применение. Известно, что нарушение внимания является распространенным синдромом при психопатологии, характерным, в частности, для шизофрении. Изучение роли центральных медиаторных систем в механизмах, определяющих развитие селективных процессов, в перспективе может способствовать разработке новых способов направленной фармакологической коррекции таких нарушений. Установлен факт участия моноаминергических систем мозга в этом процессе, а с выявлением дополнительных характеристик латентного торможения стало возможным определение вклада каждой из медиаторных систем в обеспечение селекции информации. В то же время, имеющиеся в литературе данные о включении в этот процесс ГАМК-ергической и глутаматергической систем немногочисленны и, в основном, противоречивы. В связи с вышесказанным, работа Редькиной Ангелины Владимировны, посвященная экспериментальной оценке роли ГАМК- и NMDA-рецепторов мозга в формировании латентного торможения

у крыс с различным эмоциональным статусом, является актуальным научным исследованием.

Несомненным достоинством работы являются впервые полученные автором данные о влиянии психо-эмоционального статуса на выработку латентного торможения, которые зависят от генетически детерминированного баланса ГАМК_A и NMDA рецепторов мозга. Также впервые показано, что в реализацию феномена латентного торможения вносят важный вклад NMDA-рецепторы глутамата и дофаминергические терминалы системы гиппокамп-префронтальная кора. Большой интерес и новизну представляют результаты автора о модулирующей роли дофаминергических терминалов вентрального гиппокампа в отношении NMDA-зависимой системы, участвующей в формировании латентного торможения. Наконец, впервые установлен факт независимости уровня тревожности и скорости приобретения условного рефлекса от сохранности дофаминовых терминалов вентрального гиппокампа в разные возрастные периоды развития мозга.

Результаты работы имеют и научно-практическое значение, которое заключается, прежде всего, в том, что селективная роль дофаминергических терминалов вентрального гиппокампа в отношении NMDA-зависимой системы при торможении нерелевантной информации позволяет, с одной стороны, понять нейрохимические и нейрофизиологические механизмы некоторых психопатологий человека, а с другой стороны, определяет необходимость поиска в этом направлении фармакологических корректоров. Важно отметить, что новизна результатов подтверждается публикациями в высокорейтинговых зарубежных журналах с высоким (3,1) импакт-фактором и в ведущих научных российских журналах, тематика которых полностью соответствует диссертации.

Материал диссертации изложен на 105 страницах машинописного текста, библиографический указатель, содержит 201 источник, в том числе

179 – зарубежных авторов. За последние 5 лет – 35 источников. Работа включает 3 таблицы и 21 рисунок.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, ее научную новизну, теоретическую и практическую значимость, формулирует цель и задачи исследования. Цель сформулирована конкретно, задачи полностью соответствуют поставленной цели.

В разделах, включенных в обзор литературы, автор характеризует исследуемый феномен латентного торможения, его структурно-нейрохимическую организацию и прикладное значение изучения этой адаптивной функции мозга. На основе детального анализа данных литературы диссертант обосновывает необходимость исследования роли ГАМК- и NMDA- рецепторов мозга в формировании латентного торможения у крыс с различным индивидуальным эмоциональным статусом, в том числе и генетически детерминированным. Другим аспектом, требующим углубленного изучения, служит, по мнению автора, оценка взаимосвязи уровня тревожности со способностью формировать латентное торможение.

Во второй главе работы «Материал и методы исследования» приводится характеристика исследуемых объектов и методов исследования. В качестве объекта исследования были выбраны линейные крысы-самцы как половозрелого и ювенильного возраста, а также линейные мыши. Примененные физиологические методики современны и адекватны задачам, поставленным в работе. Использован широкий спектр фармакологических агентов. Для фармакологического анализа применяли селективные и смешанные агонисты и антагонисты ГАМК, NMDA и дофаминовых рецепторов. Однако при прочтении содержимого данной главы, возникли вопросы о том, какими литературными данными руководствовалась автор при выборе доз следующих фармакологических агентов: коагонист NMDA рецепторов D-циклосерин, антагонист NMDA рецепторов МК-801, нейротоксин 6-гидроксидофаминоксин, блокатор обратного захвата норадреналина дезипрамин, нейролептик галоперидол? Методы

статистической обработки данных позволяют достоверно оценить полученные результаты.

В третьей главе диссертантом представлены результаты собственных исследований и их обсуждение. Одна из задач экспериментов заключалась в изучении взаимосвязи уровня тревожности со способностью формировать латентное торможение, а также в оценке роли ГАМК-ергических рецепторов мозга на развитие данного процесса у крыс Вистар с разными уровнями тревожности. Полученные результаты свидетельствовали о наличии зависимости формирования латентного торможения от градиента тревожности у крыс Вистар. При этом выявлено корректирующее влияние уровня ГАМК для оптимизации латентного торможения. Однако имеются некоторые недостатки в изложении материалов данного раздела. В частности, речь идет о чрезмерном употреблении сокращений специальных терминов, обозначающих те или иные исследуемые показатели у крыс, что существенно затрудняет восприятие материала. Возник также вопрос: почему в качестве контроля была использована смешанная совокупность крыс, состоящая из двух групп? Означает ли это, что были две контрольные группы, тогда какое количество животных было в каждой из них?

Дальнейшие эксперименты были направлены на решение вопроса о роли N-метил-D-аспартатных рецепторов в развитии латентного торможения. Результаты, полученные автором с применением высокоэффективных фармакологических агентов, убедительно свидетельствовали об участии NMDA рецепторов в формировании исследуемого вида торможения.

Логическим продолжением исследований диссертанта послужило изучение влияния генетически детерминированной тревожности на развитие латентного торможения, проведенное на мышах разных линий. Данный раздел работы имеет важное прикладное значение, поскольку результаты демонстрируют зависимость развития интерференционных процессов от генотипа, а их фенотипический анализ в будущем стать основой для

прогнозирования факторов риска появления психопатологий, обусловленных нарушением тормозных аспектов внимания.

Дальнейшие разделы посвящены фармакологической коррекции нарушений обучения и латентного торможения у крыс НИСАГ с определением роли ГАМК- и NMDA- рецепторов. Автором обнаружена возможность коррекции когнитивных нарушений при использовании диазепама и D-циклосерина, что позволило предполагать взаимодействие ГАМК и глициновых рецепторов. Дальнейшая работа была связана с анализом участия вентрального гиппокампа и NMDA-рецепторами в поддержании и торможении внимания. Такое предположение базировалось на основе участия латентного торможения в нейрофизиологическом процессе формирования новых навыков, связанном с поддержанием внимания, но при обязательном торможении реакций, неадекватных данным событиям. При ознакомлении с содержанием данного раздела работы возник вопрос: почему часть экспериментов была выполнена на крысах линии Вистар с блокадой NMDA-рецепторов и применением теста реакции пассивного избегания, а часть - на крысах линии SHR, тестом УР активного избегания и активацией D-циклосерином?

Задача последующих экспериментов заключалась в анализе влияния хронической блокады дофаминовых рецепторов гиппокампа на формирование латентного торможения у крыс Вистар в период полового созревания и половозрелого возраста. Автор установила, что разрушение дофаминовых терминалей вентрального гиппокампа в период полового созревания нарушает формирование латентного торможения, которое фармакологически корректируется активацией глициновых сайтов NMDA-рецепторов. При этом фармакологическая активация ГАМК-рецепторов и блокада D₂-рецепторов не приводит к восстановлению эффекта ЛТ.

Диссертацию завершает краткое заключение и шесть выводов, основанных на фактическом материале работы и соответствующих цели и задачам исследования.

Представленный автореферат соответствует содержанию диссертации.

К работе имеется несколько вопросов, которые не носят принципиального характера и не снижают значимости выполненного исследования.

1. На каком уровне осуществляется процесс латентного торможения: пре- или постсинаптическом?
2. Как можно представить обобщенную схему о механизме участия ГАМК- и NMDA-рецепторов мозга в модуляции латентного торможения?

Высказанные в ходе рецензии замечания не носят принципиального характера и не снижают общего положительного впечатления о работе.

Заключение

Диссертационная работа Ангилины Владимировны Редькиной «Роль ГАМК- и NMDA-рецепторов мозга крыс в модуляции латентного торможения: значение эмоционального и генетического факторов», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 03.03.01 – физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для физиологии внимания, памяти, эмоций задача по изучению значимости ГАМК- и NMDA-рецепторов мозга в формирование латентного торможения у крыс с различным эмоциональным статусом, в том числе и генетически детерминированным.

Диссертация по своему содержанию, полноте и завершенности, достоверности и обоснованности полученных данных, значимости представленных результатов отвечает п. 9 Положения ВАК о присуждения ученых степеней в редакции, утвержденной Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Автор Редькина Ангелина Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент:
 профессор кафедры
 медико-биологических дисциплин
 Томского государственного педагогического университета
 доктор биологических наук

Т.В. Ласукова

Подпись удостоверяю
 ученый секретарь
 Ученого совета ТГПУ

Н.И. Медоха

Ласукова
 07.05.2014