

## ОТЗЫВ

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

Диссертация посвящена изучению одного из самых сложных вопросов физиологии высшей нервной деятельности. Механизмы формирования внутреннего торможения в разных его проявлениях, в том числе и латентного торможения, были во времена И.П.Павлова и остались до настоящего времени «камнем преткновения» многих исследований.

Феномен латентного торможения, являющийся одним из важных проявлений реакции привыкания, представляет собой важнейший элемент информационной адаптации мозга в условиях стресса новизны и средств контроля приспособительных реакций. Он служит важным физиологическим механизмом подавления внимания к незначимой информации, как один из элементов внутреннего торможения, обеспечивающего задержку формирования условного рефлекса на неассоциативно угашенные индифферентные изначально стимулы, которые в силу обстоятельств в дальнейшем становятся условными. В реальном поведении (вне экспериментально ограниченных условий) латентное торможение участвует в подавляющем большинстве, как классических, так и инструментальных рефлекторных актов. Этим объясняется огромное значение феномена латентного торможения для формирования поведенческих программ любого уровня, особенно для цепей условных рефлексов. Нарушение процессов латентного торможения ведет к развитию или просто сопровождает многие патологические процессы, связанные с нарушениями в когнитивной и эмоциональной сферах. Достаточно хорошо известно, участие в латентном торможении моноаминергических систем мозга. Однако, несмотря на то, что точно также хорошо известно, что как реакция привыкания, так и латентное торможения являются отражением функции торможения в нервной системе и осуществляются тормозными нейронными формированиями, экспериментальные работы с анализом вовлечения в этот процесс ГАМК-ергической

системы единичны, а их данные неоднозначны. Глутаматергическая система является одной из основных систем, участвующих в процессах обучения и обработки информации, однако и здесь данные об участии ее в формировании латентного торможения ограничены и противоречивы. Еще меньше информации о роли эмоциональных систем, особенно эмоционального статуса животных в процессах развития латентного торможения.

Таким образом, актуальность темы диссертации для современной физиологии центральной нервной системы, особенно для понимания информационных механизмов ее деятельности и процессов формирования поведенческих программ, очевидна.

Исходя из вышеизложенного, целью своего исследования автор определяет оценку значения ГАМК- и NMDA- рецепторов мозга в формировании латентного торможения у крыс с различным эмоциональным статусом, в том числе и генетически детерминированным. В рамках этой цели сформированы пять основных задач:

1. Установить связь уровня тревожности со способностью формировать латентное торможение и оценить влияние активации и блокады ГАМК-ергических рецепторов мозга на развитие данного феномена у крыс Вистар с разными уровнями тревожности.

2. Исследовать особенности формирования латентного торможения у мышей линий DBA2J и C57BL6J с различным базовым уровнем тревожности.

3. Выявить особенности взаимодействия ГАМК-рецепторов и глициновых сайтов глутаматных рецепторов в приобретении навыков на новый и нерелевантный стимулы у высокотревожных крыс линии НИСАГ.

4. Исследовать зависимость способности к обучению и формированию латентного торможения у крыс линий SHR и Вистар от их психоэмоционального статуса и активности NMDA-рецепторов.

5. Проанализировать особенности взаимодействия дофаминергических терминелей вентрального гиппокампа с ГАМК- и глутаматергическими системами переднего мозга крыс Вистар при обучении и формировании латентного торможения.

Цель исследования сформулирована конкретно и полностью соответствует представленному в работе материалу. Задачи исследования раскрывают алгоритм последовательного достижения указанной выше цели.

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из общей характеристики работы, обзора литературы, главы, описывающей методы исследований, результатов исследования, заключения, выводов, списка литературы из 201 источников, в том числе 179 иностранных. Работа изложена на 105 страницах, содержит 21 рисунок и 3 таблицы.

Обзор литературы написан хорошим языком. Он полностью отражает современное состояние проблемы. Его содержание в целом не содержит пробелов в обсуждаемых вопросах и, несомненно, отражает хорошую эрудицию автора. В обзоре в достаточном количестве присутствуют ссылки на работы последних лет.

Раздел «Материалы и методы исследования» содержит описание использованных методов и методических подходов и также свидетельствует о хорошем, современном уровне исследования.

Глава, посвященная результатам собственных исследований, построена по монографическому типу. Она состоит из 4 разделов и включает не только описание полученного экспериментального материала, но и его всестороннее обсуждение, которое дает возможность обосновать необходимость и целесообразность последующего этапа. Таким образом, все 4 раздела логически взаимосвязаны и каждый последующий является закономерным продолжением предыдущего.

В первом разделе представлен материал по изучению особенностей обучения и формирования латентного торможения у крыс Вистар с разным уровнем базовой тревожности и оценен вклад ГАМКА- и NMDA- рецепторов в оба процесса. Полученные результаты, прежде всего, указывают на зависимость формирования латентного торможения от градиента тревожности у крыс Вистар. Во-вторых, убедительно демонстрируют необходимость оптимального уровня ГАМКА и NMDA-рецепторной активностей для нормального функционирования ЛТ.

Во втором разделе изучены особенности нарушения развития латентного торможения у мышей разных линий с генетически детерминированной тревожностью. Убедительно показано, что мыши линии DBA/2J, имея исходно повышенную базовую тревожность, демонстрируют нарушение формирования ЛТ. Мыши

линии C57BL/6J с пониженной тревожностью успешно реализуют данный феномен. Это указывает на значимость генетически детерминированного уровня тревожности в способности животных формировать латентное торможение.

В третьем разделе подробно изучены особенности когнитивных нарушений у крыс линий НИСАГ и SHR с разным уровнем генетически детерминированной тревожности и проведен фармакологический анализ природы этих нарушений. Оказалось, что у высокотревожных крыс линии НИСАГ одновременная активация ГАМКА-рецепторов и глициновых сайтов NMDA-рецепторов, обеспечивая баланс между синаптическим возбуждением и торможением, сопровождается улучшением формирования как условных рефлексов, так и латентного торможения. У крыс линии SHR с низким уровнем тревожности блокада NMDA-рецепторов при одновременной активации глициновых участков NMDA-рецепторов улучшает выработку условных рефлексов и способствует формированию латентного торможения.

В четвертом разделе автор подробно изучил взаимодействие дофаминергической системы гиппокампа с глутаматергической системой и показал, что разрушение дофаминергических терминалей вентрального гиппокампа, не влияя на уровень тревожности, нарушает формирование латентного торможения, которое корректируется агонистом глициновых сайтов NMDA-рецепторов D-циклосерином, но не агонистом ГАМКА-рецепторов мусцимолем или антагонистом D2-рецепторов галоперидолом. Дофаминергические терминали вентрального гиппокампа выполняют селективное тормозящее влияние на нерелевантные стимулы через модулирующие воздействия на NMDA-рецепторы глутаматных нейронов при повторении условного стимула.

Главный итог работы по мнению автора – исследованием показано, что особенности формирования латентного торможения у крыс определяются психоэмоциональным статусом животного, который генетически детерминируется балансом ГАМК-, глутаматергической и дофаминергической систем переднего мозга. И это убедительно демонстрируется представленным материалом и его анализом.

Это подтверждается основными итогами работы логично вытекающими из поставленных задач и подкрепляемых представленными в исследовании результатами:

- формирование латентного торможения зависит от уровня базовой тревожности у крыс линии Вистар. Нарушение латентного торможения у высокотревожных крыс связано с ослаблением ГАМК-ергической системы мозга, а экспрессия латентного торможения у низкотревожных животных определяется чрезмерной активацией системы ГАМК. Для нормального функционирования латентного торможения необходим оптимальный уровень ГАМКА-рецепторной активности;

- мыши линии DBA/2J, имея исходно повышенную базовую тревожность, демонстрируют нарушение формирования ЛТ. Мыши линии C57BL/6J с пониженной тревожностью успешно реализуют данный феномен. Это указывает на значимость генетически детерминированного уровня тревожности в способности животных формировать латентное торможение;

- у высокотревожных крыс линии НИСАГ одновременная активация ГАМКА-рецепторов и глициновых сайтов NMDA-рецепторов обеспечивает баланс между синаптическим возбуждением и торможением, что сопровождается улучшением формирования как условных рефлексов, так и латентного торможения;

- у крыс линии SHR и крыс Вистар с блокадой NMDA-рецепторов активация глициновых участков NMDA-рецепторов улучшает выработку условных рефлексов и способствует формированию латентного торможения;

- разрушение дофаминергических терминалей вентрального гиппокампа, не влияя на уровень тревожности, нарушает формирование латентного торможения, которое корректируется агонистом глициновых сайтов NMDA-рецепторов Д-циклосерином, но не агонистом ГАМКА-рецепторов мусцимолом или антагонистом  $\alpha_2$ -рецепторов галоперидолом.

- дофаминергические терминали вентрального гиппокампа выполняют селективное тормозящее влияние на нерелевантные стимулы через модулирующие воздействия на NMDA-рецепторы глутаматных нейронов при повторении условного стимула.

Работа содержит значительное количество новых для нейронауки данных. Так, показано значение эмоционального статуса лабораторных животных разных линий (крыс линий Вистар, НИСАГ, SHR, а также мышей линий C57BL/6J и DBA/2J) для выработки латентного торможения, которое зависит от генетически детерминированного баланса ГАМКА и NMDA рецепторов мозга. Продемонстри-

рован вклад NMDA-рецепторов глутамата и дофаминергических терминалей системы гиппокамп-префронтальная кора в реализации феномена латентного торможения. Изучена модулирующая роль дофаминергических терминалей вентрального гиппокампа в отношении NMDA-зависимой системы, участвующей в формировании латентного торможения. Продемонстрирована независимость уровня тревожности и скорости приобретения условного рефлекса от сохранности дофаминовых терминалей вентрального гиппокампа, как в период пубертатной реорганизации мозга, так и у взрослых особей.

Работа обладает большой научно-практической значимостью поскольку ее результаты расширяют представления современной фундаментальной физиологии о неоднозначной роли тревожной эмоциональной компоненты в формировании условных рефлексов и латентного торможения. Представленная в материалах диссертации доказательная база об избирательном значении ГАМКЛ и NMDA-глутаматных рецепторов в решении постановочных задач при обучении крысами линий Вистар, НИСАГ, SHR и мышей линий C57BL/6J и DBA/2J с разным индивидуальным и генетически детерминированным уровнем тревожности указывает на прямое участие данных систем в формировании латентного торможения. Выявленная селективная роль ДА терминалей 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. В этой связи, нарушения поведения молодых и взрослых крыс, возникающие после повреждения в пубертатном периоде дофаминергических проекций вентрального гиппокампа можно

Материалы работы были доложены на XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012), на IV съезде фармакологов России (Казань, 2012). По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них 4 статьи в отечественных журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в зарубежной печати, остальные в материалах конференций.

Давая в целом положительную оценку работе, хочется сделать два замечания.

- 1 В целях и задачах работы не отражено намерение исследовать роль дофаминергических механизмов в формировании латентного торможения, хотя в материалах работы, положении, выносимом на защиту, и в выводах указания на них имеются.
- 2 Нельзя согласиться с мнением автора, характеризующим тревогу как негативное явление в высшей нервной деятельности. Тревога является важным адаптивным механизмом, мобилизующим поведенческие ресурсы на преодоление критических состояний, а ее негативная окраска связана в первую очередь с безусловным рефлексом экономии сил, противодействующему широкому вовлечению нейрональных цепей в реакциях сопровождаемых высоким уровнем тревожности.

Указанные замечания носят чисто дискуссионный характер и не умаляют высокой научной значимости рассматриваемой работы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По своему объему, актуальности, новизне, методическому уровню, соответствующим поставленной цели и задачам исследования, достоверности полученных результатов и однозначности выводов, научной и практической значимости диссертационная работа А.В.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 полноценным научно-квалификационным исследованием. Работа посвящена актуальному вопросу физиологии – изучению роли ГАМК-ергической, глутаматергической и дофаминергической систем в формировании латентного торможения, являющегося одним из важнейших механизмов адаптации информационных систем мозга.

По объему, актуальности, научной новизне, методическому уровню, достоверности результатов и логичности выводов, а также научной и практической значимости полученных результатов работа Редькиной Ангелины Владимировны соответствует требованиям ВАК п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», вступившего в силу 1 января 2014 г., предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 физиология..

Официальный оппонент: Суслов Николай Инногентьевич,  
Заведующий лабораторией фитотермакологии и  
специального питания ФГБУ «НИИ фармакологии  
имени Е.Д.Гольдберга» СО РАМН, доктор  
медицинских наук, профессор  
634028, г. Томск, пр-т. Ленина, 3  
[nis-51@mail.ru](mailto:nis-51@mail.ru), т. 83822418377  
12 мая 2014 г.

Н.И. Суслов

Подпись заведующего лабораторией фитотермакологии и специального питания, доктора медицинских наук, профессора Н. И. Суслова удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НИИ фармакологии  
имени Е.Д.Гольдберга» СО РАМН, доктор  
медицинских наук



Г.Н. Зюзьков