

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор ФГБУН Институт физиологии  
им. И.П. Павлова Российской академии наук  
академик РАН, д.б.н.

Л.П. Филаретова

«14» марта 2022г.



## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**о научно-практической значимости диссертации**

**Комышевой Натальи Петровны «Влияние доксициклина на экспрессию регуляторов нейропластичности и поведение животных в норме и условиях нейровоспаления», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Широкое распространение в мире таких психопатологий как депрессия и тревожность, которые значительно осложняют жизнь отдельного человека и служат причиной высокой инвалидизации, ставят вопрос о поиске высокоэффективных подходов к терапии данных заболеваний. В настоящее время среди имеющихся терапевтических средств преимущественно распространены препараты, действие которых направлено на изменение нейротрансмиссии моноаминов, при этом их эффективность недостаточна. Обнаружение дисфункции иммунной системы у части пациентов с психопатологиями, особенно у тех, кто проявлял устойчивость к терапии традиционными антидепрессантами, привлекло внимание к препаратам, обладающим противовоспалительными свойствами, как потенциальным новым терапевтическим средством для лечения депрессии и тревожности.

Тетрациклиновый антибиотик доксициклин (ДОКС), широко используемый для лечения инфекционных заболеваний, у некоторых пациентов демонстрировал психоэмоциональные эффекты, которые указывали на потенциальную возможность использования антибиотика для

профилактики и лечения психопатологий, например, тревожности, обусловленной посттравматическим стрессовым расстройством.

Следует отметить, что исследования поведенческих и центральных эффектов ДОКС на животных моделях практически не проводилась, хотя такие исследования обуславливают возможность выявления новых механизмов развития и терапии депрессии и тревожности. Такие механизмы могут быть сопряжены с про- и противовоспалительными, про- и анти-апоптозными процессами, значение которых в психоэмоциональных расстройствах остается во многом неясным.

В связи с этим цель диссертационного исследования Н.П. Комышевой, заключающуюся в выяснении влияния ДОКС, обладающего противовоспалительным действием, на тревожность и депрессивно-подобное поведение животных в норме и условиях нейровоспаления, а также в оценке роли факторов нейровоспаления и нейропластичности в возможных поведенческих эффектах антибиотика следует признать актуальной для современной физиологии и фундаментальной медицины.

### **Научная новизна работы**

Автором впервые изучено влияние ДОКС на поведенческие проявления нейровоспаления у крыс, обусловленного введением липополисахарида (ЛПС). Проведенными исследованиями было установлено, что ДОКС оказывает умеренное антидепрессивно-подобное действие, наиболее заметное в условиях нейровоспаления. Данный эффект положительно коррелировал с увеличением уровня анти-апоптозного белка Bcl-xL в гиппокампе. Впервые было показано, что введение животным ДОКС может ослаблять индуцированное ЛПС тревожное поведение путем подавления активации микроглиальных клеток в ряде областей головного мозга, таких как префронтальная кора, миндалина, гипоталамус, средний мозг и ствол. Впервые установлено, что одним из механизмов индукции тревожности после введения ЛПС может быть увеличение уровня матриксной металлопротеиназы-9 в миндалине.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Научная ценность полученных результатов обусловлена новыми знаниями о центральных механизмах поведенческих эффектов, индуцируемых провоспалительными агентами. С практической точки зрения, данные диссертационного исследования Н.П. Комышевой о корректирующих эффектах ДОКС на депрессивно-подобное и тревожное поведение крыс в условиях нейровоспаления могут быть использованы для разработки новых терапевтических подходов для лечения депрессии и тревоги.

## **Анализ обоснованности и достоверности полученных данных**

Диссертация Н.П. Комышевой отличается грамотным, четко выстроенным дизайном исследования. Правильно спланированные исследования, достаточный по объему материал, применение современных физиологических, биохимических и статистических методов позволило автору получить научно обоснованные достоверные выводы, в полной мере раскрывающие цель и поставленные задачи.

## **Анализ содержания и оформления работы**

Диссертационная работа Н.П. Комышевой изложена на 121 страницах и иллюстрирована 27 рисунками. Список литературы содержит 350 источников, включающих публикации в отечественных и международных изданиях.

В своей работе Н.П. Комышева последовательно изложила результаты проведенного исследования. В первой главе диссертационной работы (Обзор литературы) рассмотрены вопросы, связанные с цитокиновой гипотезой развития психоэмоциональных расстройств и влиянием факторов воспаления на мозг. Отдельное внимание отводится влиянию противовоспалительных препаратов на психоэмоциональные нарушения, приводится характеристика ДОКС. Обзор литературы завершается заключением, который логично подводит к необходимости решения поставленных в диссертационной работе задач.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов проведенного исследования. В работе был применен широкий арсенал современных методов исследования: различные поведенческие методики для оценки депрессивно-подобного и тревожного поведения крыс, метод иммуноблотинга для анализа содержания белков, метод ПЦР в реальном времени. Все методы описаны достаточно подробно, и их адекватность поставленным задачам не вызывает сомнений, что является большим достоинством диссертационной работы.

Полученные в работе результаты сведены автором в третью главу. В ходе выполнения диссертационной работы был получен большой и добротный экспериментальный материал. Из данных, полученных диссертантом, можно выделить несколько особо интересных, на наш взгляд, фактов. Показана достоверная положительная корреляция между продолжительностью активного плавания в тесте Порсолта и уровнем белка Vcl-xL в гиппокампе, что может свидетельствовать о вовлечении повышения экспрессии антиапоптозного белка в умеренное антидепрессивное действие антибиотика у здоровых животных. В условиях нейровоспаления, вызванном введением ЛПС, двигательная активность крыс снижалась, а уровень тревожности возрастал. Эти эффекты нивелировались при совместном введении ЛПС и ДОКС.

Крайне интересным результатом работы являются свидетельства вовлечения активации нейровоспаления в миндалине, играющей ключевую роль в формировании страха, в угнетение двигательной активности и увеличение тревожности животных после введения ЛПС, а также участия повышения уровня ММР-9 в миндалине в индуцированном ЛПС повышении тревожности.

Результаты исследования грамотно обсуждены с привлечением данных современной литературы. В заключении подводится итог проделанной работы.

На основании полученных результатов сделано 6 обоснованных выводов.

Диссертация написана хорошим языком, читается с интересом, содержит безупречно выполненные рисунки в виде диаграмм и фотографий иммуноблотов, что облегчает восприятие и понимание текста. По теме диссертации опубликовано 7 статей в ведущих рецензируемых журналах, в том числе входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus. Автореферат и опубликованные статьи полностью отражают содержание диссертационной работы.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к работе нет. Она продумана, логично выстроена, цель достигнута, задачи решены, получены важные приоритетные научно-практические результаты. Автор является специалистом в изучаемой проблеме и, несомненно, будет успешно продолжать работу в данном направлении. В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

- 1) В работе выявлено, что введение животным ДОКС ослабляет индуцированное ЛПС тревожное поведение путем подавления активации микроглиальных клеток в ряде областей головного мозга, таких как префронтальная кора, миндалина, гипоталамус и средний мозг, но не в гиппокампе. Как можно объяснить такую регионарную специфичность действия ЛПС и ДОКС?
- 2) Хорошо известно, что гиппокамп проявляет высокую чувствительность к факторам воспаления, и в диссертационной работе автор приводит такие данные литературы. Чем обусловлено отсутствие реакций со стороны гиппокампа на введение ЛПС и/или ДОКС, выявленное в данном исследовании?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и никоим образом не снижают высокой оценки диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Комышевой Натальи Петровны «Влияние доксициклина на экспрессию регуляторов нейропластичности и



поведение животных в норме и условиях нейровоспаления», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании самостоятельно выполненных автором исследований, сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы в области нейрофизиологии: выявление механизмов развития нейровоспаления и поиск препаратов для его предотвращения. По актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 03.03.01 – физиология.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании лаборатории нейроэндокринологии ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Протокол № 1 от 11 марта 2022 г.

Отзыв составлен

Заведующим лабораторией нейроэндокринологии  
ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Доктором биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология



Ордян Натальей Эдуардовной

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской Академии Наук. 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6. Тел. (812)328-0701. E-mail: Pavlov.institute@infran.ru. Сайт: <http://www.infran.ru>



Подпись руки  
удостоверено  
Зам. Начальника

