

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертационную работу Комышевой Натальи Петровны на тему: «Влияние доксициклина на экспрессию регуляторов нейропластичности и поведение животных в норме и условиях нейровоспаления», представленную к защите по специальности 03.03.01 – физиология на соискание ученой степени кандидата биологических наук

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа посвящена анализу вовлеченности провоспалительных факторов в развитие психических расстройств таких как депрессия и тревожность. В регуляции психоэмоциональных функций нейротрофические, апоптотические и нейровоспалительные системы, способствующие изменению активности мозга, считаются критическими. Выявление зависимостей психоэмоциональных расстройств от таких факторов, безусловно, актуально в связи с возрастающей распространенностью этих патологий и недостаточной проработанностью методов и средств их диагностики, профилактики и терапии. Известно, что у многих пациентов с депрессией нет реакции на используемые в практике препараты. Выявлена устойчивость к классическим препаратам у людей с повышенным уровнем провоспалительных маркеров. Это обусловило внимание к изучению возможности использования противовоспалительных средств, таких как тетрациклиновые антибиотики. В модельных экспериментах на животных обнаружена способность антибиотика доксициклина оказывать влияние на развитие ряда психоэмоциональных расстройств.

Актуальность поиска новых перспективных биологически активных соединений и анализа их терапевтического потенциала не вызывает сомнений. Поэтому исследование Комышевой Натальи Петровны о влиянии доксициклина на экспрессию регуляторов нейропластичности и поведение животных в норме и условиях нейровоспаления представляется достаточно перспективным. Поставленные задачи диссертации соответствуют заявленной цели.

### **Научно-практическая новизна и значимость**

В работе Комышевой Н.П. получены новые научные результаты:

- впервые обнаружено, что введение доксициклина оказывает антидепрессивно-подобное действие, усиливающееся в условиях нейровоспаления;
- эффект доксимицина положительно коррелировал с увеличением экспрессии антиапоптозного белка Bcl-xL в гиппокампе;
- показано, что антибиотик ослабляет вызванные эндотоксином угнетение двигательной активности и ослабляет индуцированное эндотоксином тревожное поведение животных путем подавления активации микроглиальных клеток в ряде областей мозга;
- впервые выявлено влияние доксициклина, ослабляющее индуцированные воздействием провоспалительного фактора проапоптозные изменения в мозге и депрессивно-подобное состояние животных;
- установлено, что одним из возможных механизмов индукции тревожности введением бактериального эндотоксина может быть увеличение экспрессии матриксных металлопротеин-9 в миндалинах.

Полученные данные могут быть использованы как в развитии теоретических основ нейробиологии, так и применены в практике для коррекции психоэмоциональных нарушений, состояний тревожности, расстройств настроения и др. Это обусловлено полученными в работе знаниями о центральных механизмах поведенческих эффектов, индуцируемых провоспалительными факторами. Результаты могут быть использованы для дальнейшего изучения механизмов развития и терапии различных нейроиндуцированных патологий.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация изложена на 121 страницах и содержит 27 рисунков. Диссертационная работа Н.П. Комышевой имеет традиционную структуру и состоит из введения, Глава 1 – Обзор литературы написан четко и лаконично, Глава 2 – Материалы и методы, Глава 3 – Результаты собственных исследований и Глава 4 – Обсуждение, краткого заключения, выводов и списка литературных источников. Библиографический указатель включает 350 источников литературы.

Во введении показана актуальность темы, цель и задачи диссертации, научно-практическая значимость, положения, выносимые на защиту, данные об апробации полученных результатов исследования, а также вклад соискателя в работу.

Обзор литературы содержит современные представления зарубежных и отечественных исследователей на состояние исследуемой проблемы. Рассматриваются провоспалительные факторы в патогенезе психоэмоциональных расстройств таких как депрессия и тревожность, считающимися одними из самых распространенных психических заболеваний и необходимость разработки новых терапевтических подходов. В заключительных разделах описано влияние противовоспалительных препаратов на симптомы депрессии и тревожности, также на примере тетрациклиновых антибиотиков.

В главе 2 Материалы и методы дана общая характеристика животных и исследуемых групп, проведение экспериментального исследования и использованные методики.

В главе 3 Результаты диссертационного исследования разбиты на три раздела: 3.1. Влияние введения ДОКС на прирост веса тела животных, поведение и уровни белков регуляторов нейропластичности в мозге; 3.2. Влияние введения ЛПС на прирост веса тела животных, вес селезенки, поведение и уровни белков регуляторов нейропластичности в мозге; 3.3. Влияние совместного введения ДОКС и ЛПС на прирост веса тела и поведение животных, показатели периферического и центрального провоспалительного ответов, а также уровни белков регуляторов нейропластичности в мозге. Полученные в результате данные обосновывают сформулированные в работе научные положения и выводы.

Результаты диссертационной работы изложены в семи статьях, опубликованных в российских и зарубежных журналах, входящих в международные базы цитирования (WoS, Scopus), представлены в тезисах четырех международных конференций.

**При чтении работы возникли следующие замечания:**



В работе нет четкого обоснования как выбора именно этого препарата, так и его дозировок, и схем введения?

Стилистические нарушения, несогласованность предложений, пропущенные запятые, и др. конечно затрудняют чтение работы, однако носят редакционный характер.

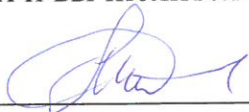
### **Заключение**

В целом содержание диссертации соответствует указанной специальности, содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, материалы работы достаточно полно опубликованы. По объёму, структуре, оформлению, работа Комышевой Натальи Петровны «Влияние доксициклина на экспрессию регуляторов нейропластичности и поведение животных в норме и условиях нейровоспаления» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи. Работа выполнена на достаточно высоком научно-исследовательском уровне, соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

### **Официальный оппонент:**

и.о. зав. лабораторией биомедицинской информатики доктор биологических наук (специальность 03.00.13 – «физиология») Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий

21.03.2022 г.



Ратушняк Александр Савельевич

Контактные данные:

Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 6

Сайт: <http://www.ict.nsc.ru>

Тел.: +7 (383) 330-89-18,

E-mail: [ratushniak.alex@gmail.com](mailto:ratushniak.alex@gmail.com)

Получил Ратушняк А.С. заверяю.

Учёный секретарь ФМЦ ИВТ, к.т.н.



Рылов С.А.