

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Стратилова Виктора Андреевича
«Механизмы предрасположенности к никотиновой зависимости у взрослых
крыс, переживших пренатальную гипоксию»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных

Актуальность темы диссертационной работы

Изучение механизмов формирования зависимого поведения и разработка методов профилактики данного состояния является актуальным на протяжении многих лет, поскольку число людей, страдающих различными видами аддикций, не снижается. Наименее изучены, но, к сожалению, наиболее распространенными являются девиантные состояния у подростков с перинатальной асфиксией мозга. На сегодняшний день уже не вызывает сомнений тот факт, что первичные перинатальные травмы являются пусковым механизмом многих деструктивных процессов, но их молекулярные механизмы до сих пор до конца не раскрыты. Поэтому исследование В.А. Стратилова, посвященное выявлению механизмов предрасположенности к никотиновой зависимости у крыс, перенесших пренатальную гипоксию, является актуальным.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

Автором впервые проведено детальное изучение динамики потребления никотина взрослыми интактными крысами и крысами, перенесшими гипоксию. На основании экспериментов *in vivo* с использованием современных методов исследования впервые продемонстрировано, что пренатальная гипоксия является фактором предрасположенности к никотиновой зависимости во взрослом возрасте, что проявляется в повышенной склонности к потреблению никотина и выраженном синдроме отмены. Впервые показано изменение количества глюкокортикоид-зависимой мРНК *chrna7*, кодирующей $\alpha 7nAChR$, и связь данного показателя с изменением количества мРНК *pr3c1*, кодирующей глюкокортикоидный рецептор. Автором впервые установлено, что у 2-недельных крыс,

переживших пренатальную гипоксию, количество *chnga7* увеличено в префронтальной коре и снижено в гиппокампе, а у 3-месячных крыс увеличение экспрессии *chnga7* затрагивает структуры вентрального стриатума, что объясняет усиление чувствительности таких животных к никотину. Согласно данным В.А. Стратилова, фактором повышенной склонности к никотиновой зависимости является положительно регулируемая ацетилхолином / никотином глутаматергическая иннервация в вентральной тегментарной области крыс, переживших пренатальную гипоксию.

В целом, результаты работы существенно уточняют и расширяют представления о механизмах формирования никотиновой зависимости, особенно в отношении данных о вкладе в данный процесс глутаматергических нейронов. На основе полученных В.А. Стратиловым данных могут быть разработаны принципиально новые подходы коррекции аддикций.

Все вышесказанное свидетельствует о несомненной практической и теоретической значимости и ценности полученных результатов, их высокой востребованности как научным сообществом, так и практикующими врачами.

Степень обоснованности научных положений и выводов

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, и выводы соответствуют данным, представленным в работе. Экспериментальный материал диссертации базируется на выборке большого объема, выбор модельных объектов автором хорошо обоснован, план экспериментов соответствует задачам. Основу методологии составили адекватные методологические принципы. Все выявленные закономерности являются результатом корректного анализа данных с использованием широкого набора методов математической статистики. По теме диссертационного исследования Виктором Андреевичем Стратиловым опубликовано 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и 18 тезисов конференций.

Структура и оформление работы

Диссертационная работа В.А. Стратилова построена по общепринятому плану и состоит из разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, описание собственных результатов, обсуждение, заключение, выводы, список литературы, включающий 178 источников. Работа изложена на 98 страницах машинописного текста, результаты проиллюстрированы 17 рисунками. Основные положения диссертации полностью отражены в 25 публикациях, в том числе в 7 статьях в журналах списка ВАК или в изданиях, входящих в базы данных Scopus/ Web of Science. Материалы были широко представлены автором на конференциях и съездах различного уровня. Диссертационная работа в целом хорошо оформлена и отредактирована.

В разделе «Введение» обоснованы актуальность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическая и научная значимость полученных результатов, приведены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор анализирует весь спектр данных, имеющихся по изучаемой проблеме. Автор последовательно излагает материал, касающийся механизмов формирования дофаминергической системы мозга, описывает основные структуры ЦНС, вовлекаемые в формирование аддиктивных состояний. Отдельная подглава посвящена описанию современных представлений об особенностях развития никотиновой зависимости. Особо подробно автором освещается проблема развития аддиктивных состояний у лиц, перенесших перинатальный стресс, в частности, пренатальную гипоксию.

В главе, посвященной описанию объектов, материалов и методов, представлено исчерпывающее описание экспериментальных моделей, схем экспериментов, приведено подробное описание методов анализа поведения животных, биохимических методик. Однако в разделе 3.4. при описании метода определения дофамина автор не приводит данные о пределах

чувствительности метода, а также не указывает объемы растворов, в котором проводилась гомогенизация образцов, что может быть весьма существенным.

Раздел, посвященный описанию собственных результатов, разбит на семь подглав. В.А. Стратиллов последовательно описывает эффекты пренатальной гипоксии на динамику потребления никотина у взрослых крыс; эффект хронического парентерального введения никотина на синдром отмены, спровоцированный однократным введением мекамиламина у крыс. Затем автор приводит данные о содержании дофамина и его рецептора первого типа в структурах мезолимбического пути и о степени фосфорилирования белка DARPP-32 в различных структурах ЦНС. В следующих подглавах приводится описание выявленных эффектов перинатальной гипоксии на экспрессию гена *chrna7*, на VGluT2-позитивную глутаматергическую иннервацию Nurr1 позитивных нейронов VTA и на количество рецепторов глюкокортикоидов в гипоталамусе.

В раздел «Обсуждение» на семи страницах автор сопоставляет результаты собственных исследований с данными других авторов, приводит описание интерпретации представленных результатов исследования.

В разделе «Заключении» В.А. Стратиллов представляет краткую характеристику работы, подводит итоги проделанной работы, тем самым создается основа для формулирования выводов по диссертационному исследованию. Выводы соответствуют цели исследования и поставленным задачам, полностью отражают результаты работы.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационного исследования.

Таким образом, диссертационная работа Виктора Андреевича Стратилова написана хорошим научным языком и не вызывает замечаний по форме и содержанию; научные положения и выводы обоснованы и логично вытекают из результатов; статистическая обработка данных выполнена корректно.

По итогам ознакомления с диссертацией возникло несколько **вопросов**, которые не снижают ее ценности, обоснованности и значимости, а носят лишь уточняющий характер:

1. Почему для определения содержания дофамина был выбран метод ИФА, а не общепринятый метод ВЭЖХ с электрохимическим детектором? Каковы преимущества и недостатки выбранного метода?
2. Судя по данным, приведенным на рис.9 (стр.55), в гомогенате клеток стриатума дофамин содержится в концентрациях (0,4 – 1,4) нг/мг белка, однако во многих литературных источниках приводятся значения, как минимум, на порядок превышающие данные значения. Чем Вы объясните эти расхождения?
3. Можно ли на основе полученных Вами данных рекомендовать применению антагонистов рецепторов глутамата для лечения никотиновой зависимости? Если нет, то какие дополнительные эксперименты необходимо провести?

Указанные вопросы не снижают общей положительной оценки рецензируемого труда.

Заключение

Диссертационная работа Стратилова Виктора Андреевича на тему: «Механизмы предрасположенности к никотиновой зависимости у взрослых крыс, переживших пренатальную гипоксию», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, выполненная под руководством доктора биологических наук, Е.И. Тюльковой, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой рассмотрена актуальная научная проблема разработки подходов к профилактике развития никотиновой зависимости у лиц, перенесших пренатальную гипоксию, что имеет важное значение для физиологии и медицины.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности

выводов диссертационная работа В.А. Стратилова полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013.г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 №426), а ее автор, Стратилон Виктор Андреевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

Клименко Виктор Матвеевич

доктор медицинских наук, профессор,

ведущий научный сотрудник Лаборатории

нейробиологии интегративных

функций мозга Физиологического отдела им. И.П. Павлова

Федерального государственного

бюджетного научного учреждения

«Институт экспериментальной медицины»

Тел. +79111668480, e-mail: klimenko_victor@mail.ru

Почтовый адрес: 197022, г. Санкт-Петербург,

Ул. Академика Павлова д.12

Подпись Клименко В.М.
Удостоверяется
 Нач. отдела кадров ФГБНУ



Мабарова СВ