

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии
Российской академии наук
(ИВНД и НФ РАН)

Бутлерова ул., д.5 а, Москва 117485
тел.: 8 (495) 334-70-00, факс: 8 (499) 743-00-56
E-mail: admin@ihna.ru
ОКПО 02699567, ОГРН 1027739030593
ИНН/КПП 7728073871/772801001

23.09.2025 №12402-04-6215/1
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки

«Институт высшей нервной деятельности и
нейрофизиологии РАН»

доктор биологических наук, профессор РАН

Алексей Юрьевич Малышев



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Марии Андреевны Сусоровой на тему: «Влияние NO на активность серотонинергической системы медиальной префронтальной коры при формировании и генерализации условнорефлекторной реакции страха», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 –Физиология человека и животных.

Актуальность темы диссертации

Патологическая тревожность принадлежит к числу наиболее трудных для фармакотерапии психических расстройств и представляет серьезную социальную проблему в наше время (Chen et al., 2022). Первопричиной этих расстройств является стресс разного генеза и формирующийся на его фоне страх, носящий

условнорефлекторный характер (обусловленный страх). Спектр тревожных расстройств достаточно широк. Он охватывает ряд самостоятельных расстройств с частично перекрывающимися симптомами. Одним из таких трансдиагностических показателей, характерных для посттравматического стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и ряда фобий, является не поддающаяся самоконтролю генерализация страха, при которой травматизирующие воспоминания могут быть инициированы вполне безобидными стимулами. (Cooper et al., 2022). Поиск новых механизмов генерализации страха является актуальной задачей и необходимой предпосылкой для разработки подходов к ее коррекции, в том числе, и при психопатологии. Литературные данные, полученные на животных, на здоровых испытуемых и на пациентах с психопатологией указывают на критическую роль медиальной префронтальной коры в формировании генерализованного страха. Вместе с тем, многие вопросы, касающиеся механизмов участия медиальной префронтальной коры в этом процессе, остаются открытыми. Формирование обусловленного страха сопряжено с активацией ряда медиаторных систем медиальной префронтальной коры, в частности, по данным, полученным коллегами Марии Андреевны Сусоровой, серотониновой и нитрергической систем. В продолжение этих работ вполне правомерно было предположить и исследовать их взаимодействие. В литературе сведений о местном взаимодействии этих нейромедиаторов в медиальной префронтальной коре не было, и не было данных об участии такого взаимодействия в генерализации обусловленного страха. В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Марии Андреевны Сусоровой, посвященное изучению NO-серотониновых влияний в медиальной префронтальной коре и их возможной роли в формировании генерализованного страха, несомненно актуально и значимо.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Целью диссертационной работы было изучить влияние локальных нитрергических сигналов медиальной префронтальной коры крыс линии Спрег-Доули на активность серотониновой системы этой области, о которой судили по изменениям концентрации внеклеточного серотонина в диализате. Такая оценка проводилась, во-первых, в модельных фармакологических опытах в состоянии спокойного бодрствования на фоне введения и без введения нитрергических препаратов локально и, во-вторых, во время формирования условной реакции страха (модель обусловленного страха). В последнем

случае, кроме динамических изменений уровня серотониновой активации в медиальной префронтальной коре, сравнивали поведенческие параметры формирования и генерализации обусловленного страха у животных с введением и без введения в медиальную префронтальную кору ингибиторов NO-синтазы и нейронной NO-синтазы, а также донора NO.

В рамках цели исследования было поставлено 6 задач. Все они четко сформулированы и соответствуют цели работы. Для их решения автор применил современные методы исследования – прижизненный внутримозговой микродиализ и высокоеффективную жидкостную хроматографию для мониторинга активности серотониновой системы медиальной префронтальной коры, в том числе, в процессе условнорефлекторной деятельности, а также набор поведенческих тестов, моделирующих формирование обусловленного страха, его проявления и генерализацию. Для введения в медиальную префронтальную кору были использованы адекватные задачам фармакологические препараты – донор NO дизтиламин ноноат, субстрат NO-синтазы L-аргинин, ингибитор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин, селективный ингибитор нейронной NO-синтазы – N-пропил-L-аргинин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин. Все введения препаратов осуществляли через диализную канюлю. Этот удачный методический прием позволял вводить препараты в мозг и одновременно, через ту же канюлю получать диализат мозга. Т.е. процедура введения фармакологических средств в медиальную префронтальную кору не вызывала дополнительного механического раздражения мозговых тканей и дополнительного стрессирования подопытного животного.

Статистический анализ результатов проведен с использованием современных статистических пакетов и корректных статистических критериев (параметрический и непараметрический дисперсионный анализ с использованием критериев апостериорного сравнения, *t*-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни для попарного сравнения показателей поведения).

Использованные в диссертационной работе методы и подходы адекватны цели и задачам исследования.

По результатам работы были сформулированы два положения, выносимые на защиту, и сделано 5 выводов. В первом положении автор обобщает результаты, полученные в модельных фармакологических опытах. В нем говорится, что в медиальной префронтальной коре эндогенный NO оказывает активационные влияния

на базальный выброс серотонина в ней, а экзогенная нитрергическая стимуляция этой области (введение донора NO) действует в том же направлении, но только в начале воздействия. Положение содержит конкретные результаты, обосновывающие такое заключение, в частности, данные, что введение в медиальную префронтальную кору N-нитро-L-аргинина, ингибитора NO синтазы, уменьшает в ней базальный выброс серотонина, а местное введение субстрата NO синтазы L-аргинина – увеличивает его дозозависимо, и что к такому же дозозависимому активационному эффекту приводит локальное введение донора NO диэтиламин ноноата в первые 15 минут его введения. Все эти данные получены впервые.

Второе положение, выносимое на защиту, утверждает, что в медиальной префронтальной коре эндогенный NO из нейронных источников стимулирует инициируемый выработкой условной реакции страха функциональный выброс серотонина и, возможно, за счет этого усиливает генерализацию обусловленного страха при тестировании через сутки. Это утверждение обосновано абсолютно новыми данными, демонстрирующими, что ингибирование NO-синтазы и блокада нейронной NO-синтазы медиальной префронтальной коры вызывают похожие изменения: уменьшают базальное содержание серотонина в диализате и снижают его функциональный рост, сопровождающий процедуру выработки условной реакции страха. Причем такое снижение сопровождается торможением генерализации обусловленного страха (уменьшение периодов замирания на безопасный раздражитель).

Выводы тщательно сформулированы и содержат кроме самого вывода, опирающегося на конкретные результаты, еще и обобщение, из которого понятно, что автор думает о значении каждого полученного факта в контексте цели работы.

Положения, выносимые на защиту, и выводы диссертационной работы полностью обоснованы полученными результатами.

Новизна полученных результатов и выводов

Большинство результатов и выводы диссертационной работы характеризуются новизной. В данной работе впервые показаны влияния эндогенных и экзогенных нитрергических сигналов в медиальной префронтальной коре на активность ее серотониновой системы, определяемой по доступности серотонина (внеклеточный серотонин). Причем, такие влияния оценивали в состоянии спокойного бодрствования и во время функциональной активности, вызванной формированием условной реакции

страха. Впервые продемонстрировано, что эндогенная нитрергическая активации этой области в ходе решения данной условнорефлекторной задачи вносит весомый вклад в активацию ее серотониновой системы, и оказывает отсроченное стимулирующее действие на генерализацию обусловленного страха. Кроме того, впервые установлено, что местная нитрергическая регуляция высвобождения серотонина в мПК в базальных условиях и при формировании условной реакции страха осуществляется эндогенным NO, преимущественно продуцируемым нейронами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы определяется тем, что полученные в ней результаты расширяют представления о межмедиаторных механизмах регуляции активности серотониновой системы медиальной префронтальной коры, впервые демонстрируя участие нейронных нитрергических сигналов в регуляцию функционального пула серотонина этой области – внеклеточного серотонина. Данные о параллельной регуляции эндогенными нитрергическими сигналами генерализации обусловленного страха и серотониновой активации медиальной префронтальной коры вносят вклад в понимание нейромедиаторного обеспечения процесса генерализации страха. Данные о быстром угасании генерализованного страха у животных с введением ингибиторов NO-синтазы и нейронной NO-синтазы в медиальную префронтальную кору имеют трансляционный потенциал. Полученные результаты могут быть использованы в научно-исследовательской работе, а также при чтении курсов лекций по физиологии и нейрохимии высшей нервной деятельности.

Апробация работы и публикации

Основные результаты работы доложены на 16 российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах списка ВАК, 1 статья в журнале, индексируемом в РИНЦ, и 16 тезисов докладов.

Структура и содержание работы

Структура диссертации традиционная: введение, обзор литературы описание материалов и методов, результаты исследования, включающие разделы обсуждения, заключение, выводы, список литературы. Диссертация изложена на 111 страницах текста, содержит 28 рисунков, 1 таблицу и 1 схему. Список литературы состоит из 378 источников.

Во введении автор дает краткую и обоснованную характеристику актуальности проблемы, формулирует цель и задачи исследования, дает сведения о новизне, теоретической и практической значимости работы, формулирует два положения, выносимые на защиту, приводит информацию о личном вкладе авторы в данное исследование, а также необходимые формальные показатели – сведения об апробации работы и публикациях, описывает структуру диссертации.

Обзор литературы (глава 1.) включает три основных раздела, разбитых на дополнительные подразделы. В разделе 1.1. автор описывает структуру и функции медиальной префронтальной коры, характеризует нирнергическую систему этой области. Раздел 1.2. целиком посвящён серотонину и его роли в психопатологии, а также в механизмах страха. Раздел 1.3. описывает имеющиеся данные о взаимодействии нирнергической и серотониновой систем мозга. В нем на основании анализа данных показано, что проблема локального взаимодействия NO-системы и серотониновой системы в медиальной префронтальной коре исследована мало, а данных о вкладе NO-серотониновых влияний в этой области в механизмы генерализации страха отсутствуют. Обзор производит хорошее впечатление своей полнотой и может быть использован как справочный материал.

В главе 2. «Материалы и Методы» подробно описаны использованные в работе методы: прижизненный внутримозговой микродиализ, ВЭЖХ, поведенческие тесты и их последовательность, примененные статистические методы анализа полученных данных.

Глава 3. «Результаты» содержит два раздела. В разделе 3.1. – приведено описание результатов о влиянии фармакологической активации и блокады нирнергической системы медиальной префронтальной коры на уровень внеклеточного серотонина в ней в базальных условиях. Раздел 3.2. содержит результаты экспериментов о влиянии активации и блокады нирнергической системы этой области, во-первых, на уровень внеклеточного серотонина в процессе выработки условной реакции страха, во-вторых, на поведенческие параметры, отражающие формирование и генерализацию обусловленного страха через сутки. Фактический материал проиллюстрирован достаточным количеством рисунков. Каждый из разделов содержит свой раздел обсуждения результатов, которое выполнено с привлечением современной литературы по теме диссертации и свидетельствует о научной эрудции диссертанта. Окончательные итоги работы подведены в разделах «Заключение» и «Вводы».

В целом полученные в диссертации новые данные вносят вклад в представления о механизмах участия медиальной префронтальной коры в процессах генерализации обусловленного страха.

Соответствие содержания работы автореферату и указанной специальности

Автореферат полно отражает содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и соответствует специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Замечания по диссертационной работе

При общей положительной оценке работы, следует отметить, что в автореферате и в самой диссертации есть орехи в тексте и в рисунках.

Автореферат, стр.5 «Показаны антидепрессантные эффекты системных введений NOS...». NOS - это фермент, а не препарат. Видимо имелись ввиду ингибиторы NOS.

Автореферат стр. 17. Рис.10. На оси Y не указаны единицы измерения замирания. Нет этой информации и в подписях к рисунку.

Автореферат стр. 18. Рис.11а. Стрелки, обозначающие начало тестов, сдвинуты (в диссертации этот же рисунок представлен корректно).

Диссертация. Рис. 22а и рис. 25 – не указана единица измерения замирания.

Рис. 23 – на диаграмме нет названия оси.

В качестве пожелания на будущее, нам кажется, что для лучшего понимания вклада нитрергических механизмов медиальной префронтальной коры в общую регуляцию мозгом генерализации страха было бы целесообразно дополнить такие эксперименты опытами с системным введением тех же самых препаратов.

Указанные замечания и пожелание не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Сусоровой Марии Андреевны «Влияние NO на активность серотонинергической системы медиальной префронтальной коры при формировании и генерализации условнорефлекторной реакции страха» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – исследования новых нейрохимических механизмов

генерализации реакции страха, имеющей значение для развития физиологии высшей нервной деятельности и нейронаук. Актуальность, научная новизна и современный методический уровень работы позволяют заключить, что представленная диссертация соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), а ее автор, Сусорова М.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании лаборатории условных рефлексов и физиологии эмоций Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, протокол № 6 от « 16 » сентября 2025 г.

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией условных рефлексов и физиологии эмоций Федерального государственного бюджетного учреждение науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН».

Зайченко Мария Ильинична

Email: zaichenko@ihna.ru



Зайченко М.И.
УДОСТОВЕРЯЮ
Био-рефлексы
1 Кузнецова 16!

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН». 117485, Москва, ул. Бутлерова, дом.5А. Тел. (495)334-70-00. e-mail: admin@ihna.ru. Сайт: <https://ihna.ru>