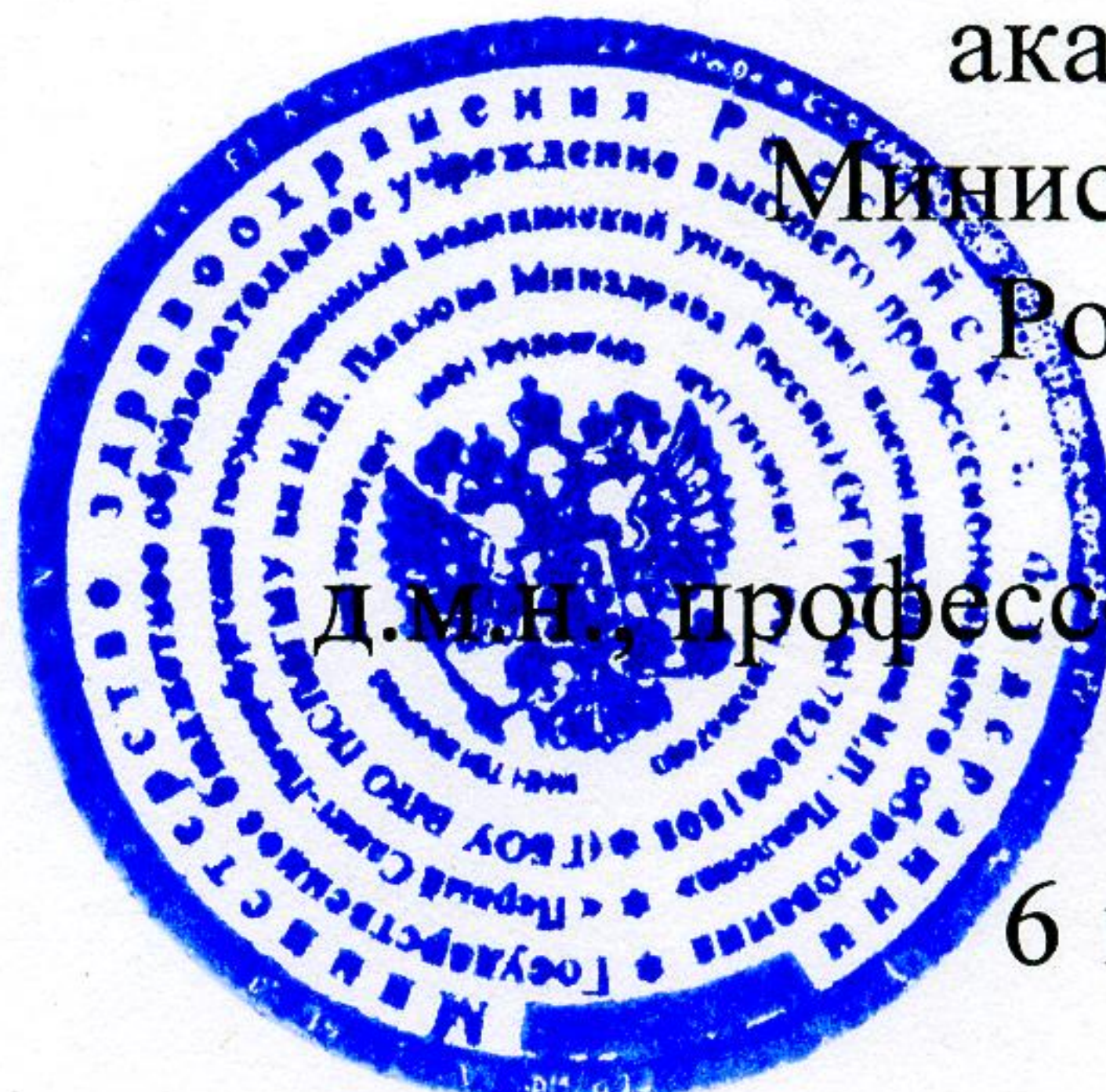


"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научной работе  
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

6 марта 2014 года

### ОТЗЫВ

**Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о диссертации Безнина Глеба Владимировича на тему «Структурно-функциональные основы нарушений поведения на модели посттравматического стрессового расстройства у крыс», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.03.01 – «Физиология» и 03.03.04 – «Клеточная биология, цитология, гистология»**

Диссертационная работа Безнина Глеба Владимировича посвящена изучению механизмов формирования постстрессовых нарушений в моделях витального стресса (психогенной травмы) и посттравматического стрессового расстройства у крыс: исследованию поведенческих отклонений, вызванных воздействием стресса угрозы жизни, морфофункциональных изменений в центральной нервной системе, являющихся их нейроанатомическим субстратом, и нейромедиаторных аспектов данной патологии - актуальной мультидисциплинарной медико-биологической

проблеме, затрагивающей вопросы физиологии, клеточной биологии и гистологии нервной системы.

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Изучение механизмов постстрессовой патологии свидетельствует о формировании психических и поведенческих отклонений при воздействии экстремальных стрессогенных стимулов. Одним из наиболее тяжёлых последствий психотравмирующих ситуаций является посттравматическое стрессовое расстройство, которое формируется в результате переживания чрезмерных, выходящих за рамки повседневной жизни стрессовых воздействий, каковыми являются участие в боевых действиях, ситуации захвата заложников, утрата близких, а также техногенные катастрофы и стихийные бедствия. В клинической картине посттравматического стрессового расстройства доминирующую роль играет депрессивный синдром. Среди прочих проявлений этого расстройства выделяют нарушения в сфере агрессивности, тревожности, социальной коммуникации, а также специфические отклонения в работе памяти. Психоэмоциональные нарушения, наблюдающиеся у людей при посттравматическом стрессовом расстройстве, характеризуются длительным течением и отсутствием тенденции к полной спонтанной нормализации. К вероятным механизмам развития таких нарушений относят функциональные, в том числе молекулярно-клеточные, а также различной локализации структурные изменения в мозгу. Вместе с тем остаётся недостаточно разработанной и противоречивой медиаторная концепция формирования эмоциональных и поведенческих расстройств.

Имеющиеся литературные сведения по проблеме постстрессовых расстройств, касающиеся в основном человека, дают основание предполагать вовлечённость структурно-функциональных нарушений в мозге в реализацию и поддержание долговременных психических и

поведенческих отклонений, наблюдающихся при посттравматическом стрессовом расстройстве. Известно, что основным этиологическим фактором развития посттравматического стрессового расстройства является психическая травма (витальный стресс). В то же время экспериментальные работы по исследованию посттравматического стрессового расстройства встречаются в литературе редко, так как изучение данной патологии осложнено отсутствием валидных моделей постстрессовых расстройств на животных.

В связи с этим исследование нарушений в поведении и структурные изменения в мозгу на модели посттравматического стрессового расстройства у крыс и обоснование возможности коррекции сформированной патологии посредством активации D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-рецепторов миметиком дофаминергической системы мозга пирибедилом является своевременным и актуальным.

### НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ

В работе обоснован научный тезис, согласно которому однократный витальный стресс, индуцированный гибелью сородича, приводит к устойчивым расстройствам двигательного, эмоционального, исследовательского и агрессивного поведения, совпадающим по проявлениям с клинической картиной посттравматического стрессового расстройства у человека, в основе которого лежат не только функциональные, но и структурные нарушения в центральной нервной системе.

На модели посттравматического стрессового расстройства у крыс, вызванной переживанием обстоятельств смерти сородича и реальной угрозы собственной жизни, впервые продемонстрировано формирование длительно сохраняющихся структурно-функциональных нарушений в

мозгу. Описаны морфологические и цитохимические изменения в центральной нервной системе, наблюдаемые при посттравматическом стрессовом расстройстве у животных в эксперименте, в частности, гибель нервных клеток в гиппокампе, гипоталамусе, коре больших полушарий, подавление процессов нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа и субвентрикулярной зоне стенки боковых желудочков. Обнаружены различия в структурно-функциональных нарушениях в мозгу, ранее не описанный феномен исчезновения иммуноцитохимической реакции на ядерный белок нервных клеток NeuN в гиппокампе и коре головного мозга после психогенного воздействия, наблюдающихся на раннем и позднем сроках после перенесения животными психогенной травмы, показаны анатомическая специфичность и характер развития нарушений во времени.

Впервые продемонстрировано корригирующее действие дофаминомиметика пирибедила на расстройства поведения в модели посттравматического стрессового расстройства, а также установлен нейропротективный эффект пирибедила в отношении структурных постстрессовых нарушений в мозгу животных.

В диссертации Безнина Г. В. основным методом исследования являются эксперименты на животных, результаты которых могут быть экстраполированы на клинику, а решение поставленной научной задачи состоит в исследовании с помощью современных методов оценки поведенческих реакций, иммуноцитохимических и морфологических методов особенностей этиологического фактора (посттравматического стресса), обуславливающего его патогенное воздействие на организм, в изучении характера влияния на поведенческие реакции и различные структуры мозга, в установлении ранее неизвестных закономерностей нарушения поведения и в разработке новых путей патогенетической терапии, что соответствует паспорту специальности - 03.03.01 – физиология, а также в исследовании строения и функционирования клеток и

тканей, их взаимодействия в процессе жизнедеятельности организма при различных патологических нарушениях, в исследовании адаптации тканевых элементов к действию патогенных факторов, иммунологические и физиологические аспекты изучения клеток многоклеточных организмов в норме и патологии, что находится в соответствии с паспортом специальности - 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием в качестве теоретической и методической базы исследований трудов ведущих отечественных и зарубежных учёных в области физиологии, клеточной биологии, цитологии и гистологии проведением комплекса экспериментальных исследований с применением современных информативных иммуноцитохимических и морфологических методов и программ статистической обработки данных.

#### ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ ДИССЕРТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ РАЗВИТИЯ СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ОТРАСЛИ НАУКИ

Теоретическая и практическая значимость выполненной работы заключается в доказательстве научного положения о том, что в основе вызванных психической травмой поведенческих и эмоциональных расстройств лежат нарушение структурно-функциональной целостности и ослабление механизмов пластичности мозга, обусловленные дисбалансом активности нейромедиаторных систем. Данные об отклонениях в поведенческих реакциях, структурных и функциональных изменениях в мозгу, полученные на разных сроках после перенесения животными психотравмирующего воздействия, позволяют исследовать развитие наблюдаемых нарушений в динамике и вносят новые сведения в понимание патогенеза посттравматического стрессового расстройства и депрессии. На основании гистологического исследования разработаны новые критерии

оценки структурных и функциональных нарушений в мозгу животных, подвергнутых психотравмирующему воздействию в эксперименте.

Выводы, а также положения, выносимые на защиту, базируются на полученных в работе оригинальных результатах фундаментального характера и являются значимыми для расширения теоретических представлений о вовлечённости структурно-функциональных изменений в мозгу в развитие и долговременное поддержание поведенческих отклонений у животных, подвергшихся экстремальному психогенному воздействию в эксперименте — переживанию острого витального стресса.

Степень обоснованности научных положений и выводов представленной работы является высокой, так как определяется большим количеством наблюдений, формированием групп сравнения и контроля, использованием современных методов оценки поведения животных, морфологических изменений в мозгу и фармакологического анализа, длительными сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки результатов. Полученные результаты наглядно проиллюстрированы микрофотографиями с гистологических и иммуногистохимических препаратов высокого качества. Результаты работы представлены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях. По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, 5 из которых являются статьями в научных журналах, рекомендованных ВАК. Опубликованные работы полностью отражают результаты проведённого диссертационного исследования.

#### КОНКРЕТНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты и выводы диссертации рекомендуется использовать в научно-исследовательских лабораториях в процессе исследования механизмов поведенческих отклонений, структурно-функциональных

изменений в мозгу при посттравматических стрессовых расстройствах и другой постстрессовой патологии, в разработке препаратов и методов фармакологической коррекции этих заболеваний.

Рекомендуется использовать полученные данные в учебном процессе на кафедрах физиологии, клеточной биологии, цитологии, гистологии, психологии, психиатрии, патофизиологии, патологической анатомии на факультетах подготовки и усовершенствования врачей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Безнина Глеба Владимировича на тему «Структурно-функциональные основы нарушений поведения на модели посттравматического стрессового расстройства у крыс» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для физиологии и клеточной биологии, цитологии, гистологии: выявление и характеристика отклонений в поведении животных и структурных изменений в мозгу на модели посттравматического стрессового расстройства у крыс и обоснование возможности коррекции сформированной патологии посредством активации D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-рецепторов миметиком дофаминергической системы мозга пирибедилом.

По актуальности, объему проведенного исследования, достоверности полученных результатов, практической значимости и научной новизне работа соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям:

