

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА**

Д 001.022.03 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук (утверждён Приказом Минобрнауки РФ № 105/нк от 11.04.2012) по диссертации Безнина Глеба Владимировича на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Структурно-функциональные основы нарушений поведения на модели посттравматического стрессового расстройства у крыс» в виде рукописи по специальностям 03.03.03 – «Физиология» и 03.03.04 – «Клеточная биология, цитология, гистология» выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук, в Физиологическом отделе им. И. П. Павлова.

Диссертация принята к защите 28 ноября 2013 г., Протокол № 6.

Соискатель — Безнин Глеб Владимирович, гражданин Российской Федерации, младший научный сотрудник Физиологического отдела им. И. П. Павлова Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук; в период подготовки диссертации с 4.08.2008 по 30.09.2011 обучался в академической очной аспирантуре Физиологического отдела им. И. П. Павлова Учреждения Российской академии медицинских наук «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук по специальности «Физиология».

В 2008 г. соискатель окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Научные руководители:

1. доктор медицинских наук, профессор Цикунов Сергей Георгиевич, заведующий Лабораторией психофизиологии эмоций Физиологического отдела им. И. П. Павлова Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук;
2. доктор медицинских наук Коржевский Дмитрий Эдуардович, заведующий Лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук.

Официальные оппоненты:

1. Ганапольский Вячеслав Павлович, гражданин Российской Федерации, доктор медицинских наук, начальник Научно-исследовательского отдела обитаемости Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации;
2. Прошин Сергей Николаевич, гражданин Российской Федерации, доктор медицинских наук, заведующий Кафедрой фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, — дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, дала положительное заключение (Заключение составлено: Быковым Владимиром Лазаревичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим Кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии; Митрейкиным Владимиром Филипповичем, доктором медицинских наук, профессором Кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. профессора Кафедры общей и прикладной психологии с курсом медико-биологических дисциплин Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Кульбах Ольги Станиславовны; отзыв положительный, не содержит критических замечаний;
2. ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук доктора биологических наук Вётоша Александра Николаевича; отзыв положительный, без замечаний.

В дискуссии приняли участие:

1. Степанов Ростислав Павлович, доктор медицинских наук;
2. Суворов Николай Борисович, доктор биологических наук, профессор, заведующий Лабораторией нейроэкологии Отдела экологической физиологии;
3. Дыбан Павел Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Отдела молекулярной генетики;
4. Клименко Виктор Матвеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий Физиологическим отделом им. И. П. Павлова.

Соискатель имеет 27 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 20 научных работ общим объёмом 1,8 печатного листа, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций; 18 работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации

1. *Коржевский, Д. Э.* Нейральные маркеры, используемые при изучении дифференцировки стволовых клеток / *Д. Э. Коржевский, Е. С. Петрова, О. В. Кирик, Г. В. Безнин, Е. Г. Сухорукова* / Клет. трансплантология и ткан. инженерия. — 2010. — Т. 5, № 3. — С. 57–63.
2. *Цикунов, С. Г.* Особенности изменения спектра липидов в отдаленном периоде витального стресса в эксперименте на животных и у людей / *С. Г. Цикунов, Е. Д. Пятибрат, А. В. Гордиенко, А. В. Балахонов, Н. Н. Клюева,*

*А. Г. Пшеничная, Г. В. Безнин, А. Д. Денисенко / Вестн. СПбГУ. Сер. 11: Медицина. — 2012. — № 2. — С. 155–160.*

3. *Безнин, Г. В. Морфофункциональные основы отклонений в поведении на модели острого витального стресса у крыс / Г. В. Безнин, А. Г. Пшеничная, А. Г. Кусов, С. Г. Цикунов // Мат-лы II Всерос. науч. конф. мол. уч. «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия» (Санкт-Петербург, 12–14 ноября 2012 г.) / Мед. акад. журн. — 2012. — Т. 12, № 3. — С. 37–39.*

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию о вовлечённости структурно-функциональных изменений в центральной нервной системе (ЦНС) в развитие постстрессовых эмоциональных и поведенческих отклонений, состоящая в том, что расстройства поведения после однократного витального стресса, вызванного угрозой смерти, обусловлены длительно сохраняющимися функциональными и структурными нарушениями в головном мозге, опосредованными дисбалансом активности нейромедиаторных систем;

- предложена оригинальная научная гипотеза о связи морфофункциональных (в том числе нейромедиаторных) и цитохимических нарушений в головном мозге животных, перенёсших витальный стресс в эксперименте, с развитием посттравматических отклонений в их поведении, а также — нетрадиционный подход к моделированию острого психогенного стресса и изучению последствий его воздействия на организм;

- доказаны перспективность использования новых идей и применённых моделей психогенной травмы и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) на животных для исследования структурно-функциональных изменений в ЦНС в результате острого витального стресса и наличие неизвестных связей в характере развития постстрессовых структурных и функциональных нарушений в головном мозге в отношении различных сроков наблюдения и анатомической специфичности указанных нарушений;

- введены новые понятия и новые термины: психогенная травма, связанная с угрозой жизни, и её отдалённые последствия; сохранение функциональной целостности нервной клетки и определение данной характеристики с помощью проведения иммуноцитохимической реакции на белок NeuN.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказано, что однократный витальный стресс у крыс, индуцированный гибелью сородича, приводит к устойчивым расстройствам двигательного, эмоционального, исследовательского и агрессивного поведения, совпадающим по проявлениям с клинической картиной ПТСР у человека, в основе которых лежат не только функциональные, но и длительно сохраняющиеся структурные нарушения в коре и подкорковых структурах головного мозга; выявлен ранее не описанный феномен исчезновения иммуноцитохимической реакции на ядерный белок нервных клеток NeuN в гиппокампе и коре головного мозга после психогенного воздействия;

- применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных физиологических, гистологических и иммуноцитохимических методов исследования и оригинальных моделей психогенной травмы и ПТСР;

- изложены факты, позволяющие расширить имеющиеся представления о структурно-функциональных основах расстройств поведения, вызванных витальным стрессом, и о роли нейрогенеза в формировании и компенсации постстрессовых расстройств;

- раскрыты некоторые механизмы ПТСР, включающие гибель нервных клеток в гиппокампе, гипоталамусе, коре больших полушарий, подавление процессов нейрогенеза в зубчатой фации гиппокампа и субвентрикулярной зоне стенки боковых желудочков, вовлечённость дофаминергической системы мозга в формирование поведенческих и морфологических нарушений;

- изучены различия в структурно-функциональных нарушениях в мозге, наблюдающихся на раннем и позднем сроках после перенесения животными психогенной травмы, и показаны анатомическая специфичность и характер развития нарушений во времени;

- проведена модернизация подходов к оценке структурно-функциональных изменений в ЦНС при экспериментальном изучении стресса.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработан методологический подход к оценке отдалённых последствий витального стресса в эксперименте; основные результаты опубликованы в 20 научных работах, в том числе в 5 статьях в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК;

- определены возможные перспективы использования маркера белка NeuN для оценки функциональной активности нервных клеток;

- представлены данные о перспективности использования агониста D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> дофаминовых рецепторов пирибедила в коррекции и предотвращении некоторых последствий витального стресса;

- полученные результаты могут служить основой для разработки и апробации препаратов для лечения посттравматических стрессовых расстройств;

- материалы диссертации могут быть использованы в преподавании различных медицинских, медико-биологических и психологических дисциплин в вузах.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- для экспериментальных работ исследование выполнено на достаточном количестве животных; методики адекватны поставленным задачам; использованы современные и общепринятые физиологические, гистологические и иммуноцитохимические методы исследования; результаты получены на сертифицированном оборудовании; при проведении экспериментов поставлены необходимые контроли; данные проанализированы с помощью многоплановой и корректной статистической обработки;

- идея диссертационного исследования базируется на подробном анализе данных научной литературы о механизмах формирования расстройств поведения и эмоциональной сферы при депрессивных, тревожно-депрессивных и посттравматических стрессовых расстройствах.

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии в проведении литературного поиска по проблеме рассматриваемой диссертации, планировании и проведении научных экспериментов, как непосредственном, так и включённом участии в получении исходных данных, их анализе и статистической обработке, в подготовке основных публикаций по выполненной работе и в апробации результатов исследования на научных конференциях.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация Безнина Г. В. «Структурно-функциональные основы нарушений поведения на модели посттравматического стрессового расстройства у крыс» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой представлены доказательства научного положения о том, что в основе вызванных психической травмой поведенческих и эмоциональ-

ных расстройств лежит нарушение структурной целостности и репаративных возможностей мозга — гибель клеток, исчезновение иммуноцитохимической реакции на белок NeuN, подавление нейрогенеза, обусловленные дисбалансом активности нейромедиаторных систем, и которая соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утверждённым Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и принял решение присудить Безнину Глебу Владимировичу учёную степень кандидата медицинских наук по специальностям: 03.03.01 – Физиология; 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология.

При проведении тайного голосования Диссертационный совет в количестве 29 человек, из них 11 докторов наук по специальности 03.03.01 – «Физиология» (6 докторов медицинских наук и 5 доктора биологических наук) и 3 доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – «Клеточная биология, цитология, гистология», участвовавших в заседании, из 38 человек, входящих в состав Совета (из них 3 человека дополнительно введены на разовую защиту), проголосовали: за присуждение учёной степени — 26; против присуждения учёной степени — нет; недействительных бюллетеней — 3.

Заместитель председателя

Диссертационного совета Д 001.022.03

доктор медицинских наук, профессор



*Васильев*

Васильев В. Б.

Учёный секретарь Диссертационного совета

Д 001.022.03 доктор биологических наук

*Хныченко*

Хныченко Л. К.

«27» марта 2014 г.