

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.158.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 31.03.2022 № 91

О присуждении Карповой Инессе Владимировне, гражданке
Российской Федерации, ученой
степени доктора биологических наук

Диссертация «Асимметрия моноаминергических систем мозга»
по специальностям: 1.5.5. – Физиология человека и животных и 3.3.6 –
Фармакология, клиническая фармакология
принята к защите 16.12.2021 (протокол заседания №75) диссертационным
советом 24.1.158.02,
созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197376, Санкт-
Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12 (утвержден Приказом Минобрнауки
России № 105/нк от 11.04.2012).

Соискатель - Карпова Инесса Владимировна 14.06.1966 года рождения,
В 1988 году окончила Ленинградский государственный университет
им. А.А. Жданова по специальности «Биология», диплом с отличием ЛВ
№306177,

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических
наук «Нейрохимические корреляты участия стриатума в инструментальном
поведении крыс» защитила в 1992 году
в диссертационном совете, созданном на базе Института физиологии им.
И.П. Павлова РАН, диплом КД №062017,

работает старшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в отделе нейрофармакологии им. С.В.Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный консультант – доктор медицинских наук Шабанов Петр Дмитриевич, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, заведующий.

Официальные оппоненты:

Ноздрачев Александр Данилович, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, лаборатория interoцепции, заведующий;

Егоров Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, лаборатория нейрофизиологии и патологии поведения, заведующий;

Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория психофармакологии, заведующая, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск в своем положительном отзыве, подписанном Евсеевым Андреем Викторовичем – доктор медицинских наук, профессор, кафедра нормальной физиологии, заведующий и Новиковым Василием Егоровичем – доктор медицинских наук, профессор, кафедра фармакологии, заведующий и утвержденном Козловым Романом Сергеевичем – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук профессор, ректор,

указала, что представленная диссертация является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы в области физиологии и фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в обосновании относительной автономности моноаминергических систем правой и левой стороны мозга и возможности избирательной фармакологической регуляции моноаминергических систем правого и левого полушария пептидергическими препаратами, которое можно квалифицировать как крупное научное достижение.

Соискатель имеет 89 научных и учебно-методических работ, в том числе по теме диссертации опубликована 41 работа, из них в рецензируемых научных изданиях – 21 работа.

В диссертации и автореферате отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах соискателя.

Наиболее значимы из опубликованных работ следующие:

1. Карпова И.В. Изменения содержания моноаминов в симметричных структурах мозга агрессивных мышей-изолянтов линии C57Bl/6 под влиянием окситоцина / И.В. Карпова, В.В. Михеев, В.В. Марышева [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2015. – Т. 160, № 11. – С. 546-550.

[Karpova I.V. Oxytocin-Induced Changes in Monoamine Level in Symmetric Brain Structures of Isolated Aggressive C57Bl/6 Mice / I.V. Karpova, V.V. Mikheev, V.V. Marysheva et al. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2016. – V. 160, No. 5. – P. 605–609.] DOI 10.1007/s10517-016-3228-2.

Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 5 страниц. Вклад соискателя: разработка концепции исследования, планирование эксперимента и организация работ, проведение эксперимента, обработка данных, подготовка публикации. В работе впервые описаны унилатеральные моноаминергические эффекты нелатерализованного введения пептидного препарата (окситоцина).

2. Карпова И.В. Влияние блокатора грелиновых рецепторов [D-Lys3]-GHRP-6 на содержание и обмен моноаминов в симметричных зонах мозга крыс, хронически потреблявших алкоголь / И.В. Карпова, Е.Р. Бычков, И.Ю. Тиссен [и др.] // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 48–56. doi: 10.17816/RCF15348-56. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 9 страниц. Вклад соискателя: участие в планировании эксперимента, подготовка проб и определение показателей обмена моноаминов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, обработка результатов, подготовка публикации. Работа вносит вклад в обоснование представления о фармакологических агентах как о регуляторах профиля асимметрии мозга.
3. Карпова И.В. Динамика изменений состояния моноаминергических систем головного мозга мышей под влиянием острой гипоксии с гиперкапнией / И.В. Карпова, В.В. Михеев, В.В., Марышева [и др.] // Биомед. химия. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 485–497. [Karpova I.V. The time-course of changes in the state of brain monoaminergic systems of mice under the acute hypoxia with hypercapnia / I.V. Karpova, V.V. Mikheev, V.V. Marysheva et al. // Biochemistry (Moscow), Suppl. Series B: Biomed.

Chemistry. – 2020. – V. 14, No. 2. – P. 136–149.] DOI: 10.18097/PBMC20196506485. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 13 страниц. Вклад соискателя: участие в планировании эксперимента, подготовка проб и определение показателей обмена моноаминов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, обработка результатов, подготовка публикации. В работе выявлены латерализованные изменения показателей обмена моноаминов, что доказывает активную реакцию мозга на гипоксию с гиперкапнией.

4. Прошин С.Н. Содержание моноаминов в симметричных зонах переднего мозга при длительном изменении тиреоидного статуса / С.Н. Прошин, И.В. Карпова, Р.И. Глушаков [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2021. – Т. 107, № 1. С. 98–118. DOI 10.31857/S0869813921010118. Вид работы: статья в журнале. Объем публикации: 11 страниц. Вклад соискателя: участие в планировании эксперимента, подготовка проб и определение показателей обмена моноаминов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, обработка результатов, подготовка публикации. В результате работы доказано, что гипертиреоз в большей мере способствует асимметричным изменениям показателей обмена моноаминов в головном мозге, а гипотиреоз – симметричным.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Доктора биологических наук Пуговкина Андрея Петровича, профессора кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Отзыв положительный. В качестве замечания отмечены единичные опечатки, которые не искажают смысл текста. В отзыве отмечается, что полученные в работе данные о функциональной специализации моноаминергических систем головного мозга могут стать

основой для дальнейших исследований в области асимметрии его функций и войти в учебные курсы для студентов и аспирантов, изучающих физиологию;

2. Доктора биологических наук, доцента Баталовой Татьяны Анатольевны, заведующей кафедрой физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что работа может быть квалифицирована как достижение в решении крупной научной проблемы – поиска нейрохимических основ межполушарной асимметрии головного мозга, поиска возможного использования нейропептидов и их аналогов для избирательной регуляции функций левого и правого полушарий головного мозга;

3. Доктора медицинских наук Тиханова Виктора Ивановича, доцента кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что данные о латерализованном воздействии агонистов и антагонистов рецепторов нейропептидов на обмен моноаминов в головном мозге открывают перспективы возможного использования данных препаратов в качестве инструментов для мягкого воздействия на профиль функциональной межполушарной асимметрии, что имеет несомненное практическое значение;

4. Члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Перельмана Юлия Михайловича, заместителя директора по научной работе ФГБНУ «Дальневосточный центр физиологии и патологии дыхания» Минобрнауки России. Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что работа подчеркивает очень важный аспект реакции мозга на гипоксию с гиперкапнией как активный ответ на биологически значимый стимул, что позволяет по-новому осмыслить возможный неврологический аспект острой и хронической патологии функции внешнего дыхания;

5. Доктора медицинских наук Бейера Эдуарда Владимировича, заведующего лабораторией фармакологии Центра морфологии, фармакологии и биотехнологии Научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается научно-практическое значение, высокий научный и методический уровень исследования, а также корректная статистическая обработка результатов.

6. Доктора медицинских наук, профессора Александрова Михаила Всеволодовича, заведующего кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России. Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что диссертация содержит решение важной научно-практической проблемы: уточнение закономерностей асимметричной реактивности моноаминергических систем головного мозга млекопитающих при физиологических и фармакологических воздействиях.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, широкой известностью и достижениями в рассматриваемой области биологических и медицинских наук, а именно в изучении механизмов интегративной функции мозга, устойчивости центральной нервной системы к экстремальным воздействиям, в доклиническом исследовании новых фармакологических средств.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция относительной автономности моноаминергических систем левого и правого полушарий головного мозга млекопитающих, позволившая выявить качественно новые закономерности проявления функциональной межполушарной асимметрии;

предложены оригинальные суждения по заявленной тематике, предусматривающие параллельный анализ показателей обмена моноаминов в парных структурах мозга левой и правой стороны;

доказаны закономерности проявления асимметрии моноаминергических систем, предполагающие зависимость выраженности асимметричных эффектов от характера действующих функциональных нагрузок (гипоксии с гиперкапнией, экспериментального изменения тиреоидного статуса, воздействия фармакологических препаратов пептидной природы) и особенностей строения мозолистого тела;

введены новые понятия относительно биохимической асимметрии мозга, каковыми являются унилатеральные эффекты нелатерализованных воздействий (социальная изоляция, хроническая алкоголизация, введение фармакологических агентов, гипоксия, изменение тиреоидного статуса), и отсутствие зеркально симметричных реакций на аналогичные лево- и правосторонние манипуляции;

обоснованы представления о фармакологических агентах как о регуляторах профиля функциональной и биохимической межполушарной асимметрии головного мозга.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны различные изменения показателей обмена моноаминов в левых и правых областях переднего мозга при физиологических и фармакологических воздействиях, что предполагает разное вовлечение одноименных парных структур в функциональную асимметрию мозга;

предложено оригинальное методическое решение вопроса о соотношении популяционной и видовой асимметрии, предполагающее воспроизведение ряда экспериментов на животных разных линий с известными особенностями поведения, что расширяет представления о пептидергических средствах как потенциальных регуляторах профиля функциональной межполушарной асимметрии и границы применимости полученных результатов;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс базовых методов исследования, в том числе определение уровня моноаминов (норадреналина, дофамина, серотонина) и их метаболитов в гомогенатах ткани мозга лабораторных грызунов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией, методы физиологического (длительная социальная изоляция, гипоксия с гиперкапнией, стимуляция латерального гипоталамуса, унилатеральная распространяющаяся корковая депрессия) и фармакологического (длительное изменение тиреоидного статуса, хроническое потребление этанола, введение психостимуляторов, пептидергических средств) воздействия;

изложены экспериментальные доказательства функциональной асимметрии моноаминергических систем головного мозга и факторы, способствующие ее проявлениям, включающие гипоксию с гиперкапнией, хронический гипертиреоз, асимметричное строение мозолистого тела, действие пептидергических препаратов;

изучены моноаминергические компоненты в механизмах действия нейротропных пептидергических средств, обладающих анксиолитическим и антиагрессивным действием (окситоцин, антагонисты грелина и орексина), для которых доказано латерализованное влияние на показатели обмена моноаминов;

проведена модернизация метода определения моноаминов с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией, что позволило получить экспериментальные доказательства относительной функциональной автономности моноаминергических систем левой и правой сторон мозга.

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

разработаны и внедрены в экспериментальное исследование нейротропных средств подходы, предполагающие отдельный анализ показателей в левых и правых парных структурах головного мозга и тестирование фармакологических препаратов на животных различных линий с известными особенностями поведения;

определены перспективы практического использования предложенного подхода в изучении механизмов действия пептидергических средств;

создана модель, предусматривающая обособленный биохимический анализ показателей в парных (симметричных) образованиях мозга животных в условиях функциональных нагрузок;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию исследований в области изучения асимметрии мозга.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены на сертифицированном оборудовании, с применением общепризнанных современных методов исследования мозга животных (в том числе высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией) на достаточном объеме фактического материала с использованием лабораторных грызунов разных линий и применением широкого арсенала методов математической статистики;

теория относительной автономности моноаминергических систем левого и правого полушарий головного мозга построена на известных, проверяемых данных и фактах и согласуется с опубликованными ранее экспериментальными данными по теме диссертации;

идея о латерализованном воздействии пептидергических нейротропных средств на обмен моноаминов базируется на обобщении собственных данных и находится в соответствии с данными, полученными другими ведущими специалистами в данной области;

использовано сравнение авторских данных с результатами, представленными в независимых источниках в области физиологии и фармакологии; установлено качественное совпадение авторских результатов с данными независимых исследований, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным; использованы современные методики сбора и анализа исходной информации с обоснованием подбора объектов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационной работы: выработка концепции и планирование работы, поиск и анализ литературных источников по соответствующей тематике, разработка оптимальных методических подходов, проведение исследований, статистическая обработка полученных результатов, их анализ и апробация на конференциях, подготовка публикаций, текста диссертации и оформление рукописи.

На заседании 31 марта 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение крупной научной проблемы в области физиологии и фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в обосновании относительной автономности моноаминергических систем правой и левой стороны мозга и возможности избирательной фармакологической регуляции моноаминергических систем правого и левого полушария пептидергическими препаратами, которое можно квалифицировать как значительное научное достижение в области биологии и медицины, присудить Карповой Инессе Владимировне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 30 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных (6 – докторов биологических наук и 4 – доктора медицинских наук) и 7 докторов наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки),

