

О Т З Ы В

на диссертационную работу Хачатрян Лусине Марленовны на тему: «Синаптические процессы нейронов черной субстанции в кортиконигральной проекции на модели болезни Паркинсона в условиях протекции ядом среднеазиатской кобры и меланина», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.09 «Физиология человека и животных».

Механизмы центральной регуляции и координации функциональной деятельности в организме, в том числе двигательных расстройств различной этиологии во все времена были и остаются объектом интереса как клиницистов, так и нейрофизиологов. Одной из патологий, вызывающих потерю контроля соматосенсорных реакций является болезнь Паркинсона, которая наряду с болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом и др. относится к числу заболеваний, вызываемых нейродегенеративными изменениями мозговой ткани. Однако, до настоящего времени механизмы нейродегенерации, сопутствующие данной патологии, окончательно не выяснены и нуждаются в дальнейшем исследовании, несмотря на то что достаточно подробно изучены молекулярные и биохимические механизмы. Однако, регуляторные механизмы соотношения тормозных и возбуждающих нейронных реакций центральных структур, участвующих в реализации двигательных, постулярных, когнитивных и вегетативных (дыхание, сердечно-сосудистая система) сдвигов при данной патологии, остаются в сфере внимания и клинических, и научных исследований. Лучшее понимание регуляторных механизмов, связанных с нейрональными реакциями и синаптической пластичностью нейрональных структур, вовлеченных в осуществление моторных реакций, будет способствовать разработке новых терапевтических подходов для лечения патологий, связанных с нейродегенерацией. Одной из структур, играющих важную роль в регуляции вышеупомянутых функций, является черная субстанция (*substantia nigra*), которая будучи составной частью экстрапирамидной системы имеет обширные связи с различными отделами ЦНС.

С этой точки зрения изучение нейрональных реакций и выявление регуляторных механизмов, способствующих восстановлению дисбаланса тормозных и возбуждающих эффектов нейронов черной субстанции при развитии болезни Паркинсона, весьма актуально и является первоочередной необходимостью для лечения нейродегенеративных (нервных) патологий.

Целью исследования явилось выявление микроэлектрофизиологических критериев степени выраженности депрессорных и возбуждающих постстимульных проявлений синаптической активности и частоты пре- и постстимульной активности нейронов компактной (SNc) и ретикулярной (SNr, вентральной) структур черной субстанции на ротеноновой модели болезни Паркинсона (БП) при высокочастотной стимуляции (ВЧС) первичной моторной коры (M1) без и в условиях протекторного воздействия меланина и яда среднеазиатской кобры (*Naja naja oxiana* (NNO) в динамике развития болезни.

В задачу исследований входило методом экстраклеточной регистрации спайковой активности сравнительное изучение реакций нейронов компактной и ретикулярной части

черной субстанции у крыс в норме, при развитии болезни и в условиях воздействия природных (бактериального меланина и яда среднеазиатской кобры – NNO) нейропротекторов.

1. Изучение спайковой активности и реактивности нейронов SNc и SNr в условиях стимуляции моторной коры (M1) у интактных животных.
2. Реактивность нейронов SNc и SNr на начальной стадии развития БП.
3. Изучение поведения нейронов тех же структур в условиях воздействия бактериального меланина при ВЧ стимуляции M1.
4. Изучение взаимодействия возбуждательных и тормозных постстимульных реакций тех же нейронов в условиях воздействия яда среднеазиатской кобры.
5. Морфо-гистохимическое изучение методом выявления активности кислой фосфатазы с целью определения патологических сдвигов и степени эффекта протекции применяемых препаратов в структурной картине черной субстанции.

Научная новизна и научно-практическая ценность работы несомненны. Необходимо отметить, что диссертанткой впервые проведено объемное детальное исследование синаптических процессов в цепи структур, ответственных за нормальную реализацию двигательной активности и когнитивных возможностей в норме, при развитии болезни Паркинсона и на фоне воздействия малых доз биопротекторов меланина и яда среднеазиатской кобры.

Показана направленность тетанической и посттетанической потенциации и депрессии у интактных животных и в условиях развития патологии. Выявлены изменения посттетанических проявлений при развитии БП на четвертой неделе развития болезни при воздействии протекторов.

Показано восстановление процентного соотношения возбуждательных и тормозных реакций исследуемых единиц, указывающее на регулирование направленности реакций. Это свидетельствует о благотворном влиянии применяемых препаратов для восстановления сбалансированной деятельности нейронов черной субстанции.

Диссертанткой проведен подробный сравнительный анализ реактивности нейронов компактного и ретикулярного отделов черной субстанции. Впервые показано превалирование возбуждательных постстимульных проявлений активности над депрессорными, преимущественно в однонаправленной последовательности в нейронах SNr.

На модели БП в нейронах SNr наряду со снижением депрессорных постстимульных эффектов отмечается снижение возбуждательных на фоне повышения пре- и постстимульной частоты активности нейронов SNr, что указывает на более раннее вовлечение SNr, активируемой M1, в нейродегенерацию.

Применение меланина на модели БП вызывало повышение депрессорных постстимульных эффектов, что является подтверждением протекторного действия меланина. Применение NNO модели БП вызывало снижение процентного соотношения возбуждательных реакций на нейронах SNr, что свидетельствует о более значимой протекции NNO в условиях отравления ротеноном. Сравнительный анализ пре- и постстимульной активности нейронов

SNc и SNr при ВЧС M1 на модели БП в условиях протекции меланином является свидетельством неизбежной эксайтотоксичности, сопровождающей нейродегенеративное повреждение.

Выявлены морфо-гистохимические изменения нейронов SNc и SNr на модели БП, которые характеризуются структурно-метаболической дисфункцией, резкими морфологическими изменениями внутриклеточных структур. В условиях протекции ядом NNO и бактериальным меланином получены положительные изменения с повышением метаболизма, характеризующим клеточное выживание с сохранением и нормализацией структуры, усиление Ca^{2+} -зависимого фосфорилирования и предотвращением дегенерации.

Необходимо отметить, что в работе затрагиваются вопросы, касающиеся различных механизмов провоцирования нейрогенных заболеваний. Так, повышение кислотного баланса может вызвать нейродегенерацию в структурах ЦНС, провоцируя множественный склероз, паркинсонизм, болезнь Альцгеймера, алкоголизм. Обсуждается значение ионов кальция на процессы пластичности, синаптической передачи, памяти и обучения, в которых значительную роль играют дофаминергические нейроны.

Раскрываются молекулярные механизмы, лежащие в основе процессов тетанической потенциации и депрессии нейронов, связанные с балансом дофаминовых и ацетилхолиновых рецепторов, нарушение которого вызывает дисрегуляцию синаптической пластичности и приводит к моторным симптомам и когнитивным нарушениям. Поддержание гомеостаза синаптических процессов, выражающихся в слаженном равновесии прессорных и депрессорных ответов, в период тетанизации и посттетанических тонических изменений спайковой активности нейронов, является прерогативой предотвращения развития нейрогенных патологий.

В связи с этим выявление протекторов, способствующих восстановлению баланса тормозных и возбуждающих процессов, нейрональной деятельности структур, ответственных за регуляцию моторных, когнитивных, эмоциональных и других проявлений имеет огромное значение и является важным аспектом исследований в области медицины и других смежных биологических наук. В данной работе показано, что такими протекторами могут считаться меланин и яд среднеазиатской кобры.

Итак, исходя из обобщения литературы и полученных данных можно предложить новые терапевтические подходы к лечению, по крайней мере к облегчению состояния пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, что и составляет практическую ценность данной диссертационной работы.

Диссертационная работа Лусине Марленовны Хачатрян изложена на 111 страницах компьютерного текста, оформлена согласно правилам ВАК РА, включает 208 источников, иллюстрирована 29 рисунками. По теме диссертации опубликовано 9 работ, материалы диссертации представлены на лабораторных заседаниях и различных международных конференциях.

Избранный для проведения данного исследования комплекс современных методик позволяет всесторонне изучить и выявить сдвиги частоты спайковой активности и реакций нейронов в различных структурах черной субстанции в начальной стадии болезни Паркинсона и показать протекторную роль малых доз яда среднеазиатской кобры и

бактериального меланина для компенсации дисбаланса в нейрональных проявлениях данной дисфункции.

Хочу отметить, что диссертационная работа Хачатрян Л.М. написана на грамотном научном языке с подробным анализом имеющейся по теме литературы и обсуждением собственных результатов. Выводы полностью соответствуют полученным данным. Автореферат оформлен согласно требованиям ВАК РА.

В порядке пожелания для будущих исследований весьма интересно было бы изучить влияние сочетанной стимуляции моторной коры и латерального гипоталамуса ответственного за реакцию голода, вознаграждения и др. на нейроны компактного отдела черной субстанции, содержащей большое количество дофамина.

Заключение. Исходя из вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Лусине Марленовны Хачатрян на тему «Синаптические процессы нейронов черной субстанции в кортико-нигральной проекции на модели болезни Паркинсона в условиях протекторного воздействия яда среднеазиатской кобры и меланина» полностью соответствует требованиям ВАК РА к кандидатским диссертациям, сам диссертант достоин получения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.09 «Физиология человека и животных».

Официальный оппонент
ст.науч.сотр.
Ин-та физиол. им Л.А. Орбели
НАН РА,
кандидат биологических наук

Подпись Э.А. Аветисян
заверяю ученый секретарь
Ин-та физиол. им Л.А. Орбели
НАН РА,
кандидат биологических наук



Э.А. Аветисян

К.А. Небогова

19. 09. 2022