

## О Т З Ы В

на диссертационную работу Карапетян Кристине Ваниковны  
«Морфофункциональное исследование паллидонигральной проекции на модели болезни  
Паркинсона в условиях протекции ядами NOX, VR и галармином», представленную на  
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
03.00.09 - «Физиология человека и животных»

Как известно, болезнью Паркинсона заболевает примерно каждый сотый человек, перешагнувший шестидесятилетний рубеж. Впервые это заболевание описал английский врач Джеймс Паркинсон в 1817 году в своем «Эссе о дрожательном параличе». Еще тогда он определил некоторые отличительные внешние черты этого заболевания - характерные движения пальцев и специфическая сутулая «поза просителя».

Согласно современным представлениям основным патогенетическим звеном синдрома паркинсонизма является нарушение обмена дофамина в экстрапирамидной системе. В норме концентрация дофамина в базальных ганглиях во много раз превышает его содержание в других структурах нервной системы. Ацетилхолин является медиатором возбуждения между полосатым телом, бледным шаром и черной субстанцией. Дофамин является его антагонистом, действуя тормозяще. При поражении черной субстанции и бледного шара снижается уровень дофамина в хвостатом ядре и скорлупе, возникает расстройство функций экстрапирамидной системы.

Было показано, что в норме нейрональная активность различных структур мозга приводит к подавлению импульсации нейронов черной субстанции и стимулированию бледного шара. При выключении функции черной субстанции возникает блокада импульсов, поступающих из экстрапирамидных зон коры большого мозга и полосатого тела к передним рогам спинного мозга. В результате этого усиливается циркуляция импульсов в системе мотонейронов спинного мозга, что и приводит к возникновению тремора.

Распространенность болезни Паркинсона не оставляет сомнения в актуальности проведения любых исследований, ориентированных на изучение механизмов формирования и изыскания способов облегчения ее протекания.

В представленной работе сделана попытка оценить возможность использования яда среднеазиатской кобры, яда армянской гадюки и галармина для протекции процесса формирования болезни Паркинсона.

Для количественной оценки изменений нейрональной активности черной субстанции был разработан оригинальный пакет компьютерных программ, по регистрации и достоверной оценки характера изменения экстраклеточной активности нейронов черной субстанции в ответ на частотную стимуляцию бледного шара.

Как было отмечено выше, в норме нейрональная активность черной субстанции подавлена при том, что для нейронов бледного шара имеет место обратная картина.

Поэтому соотношение постстимульных возбуждательных и депрессорных реакций нейронов черной субстанции в ответ на высокочастотную стимуляцию бледного шара можно

использовать в качестве критерия развития нейродегенеративных изменений, связанных с заболеванием Паркинсона.

Не лишне отметить, что концепция о решающей роли депрессивных реакций нейронов мозга в качестве фактора, который ассоциирует с протекцией нейродегенеративных процессов в нервной системе была предложена Джоном Саркисовичем, а эффективность этой концепции была показана в многочисленных исследованиях.

В представленном исследовании для моделирования заболевания Паркинсона традиционно использован ротенон. Ротенон это гербицид, который занимает ведущее место среди экологических факторов в развитии спорадической формы болезни Паркинсона. Даже при кратковременном воздействии ротенона возникают значительные сосудистые повреждения с последующей ишемической нейродегенерацией. Вместе с тем, ротенон, в качестве ингибитора митохондриального комплекса, вызывает оксидативное повреждение, а также повышение количества астроцитов и микроглии в черной субстанции с уменьшением допаминергических нейронов. Все это делает использование ротенона весьма эффективным для модельного формирования болезни Паркинсона.

Для достижения поставленной цели диссертантом помимо электрофизиологического подхода оценки протекторной роли яда среднеазиатской кобры, яда армянской гадюки и галармина был использован также морфогистохимический подход, который основан на выявлении внутриклеточных фосфорсодержащих соединений, занимающих ключевые позиции в обменных энергетических процессах. Полученная морфологическая картина обладает большой информативностью, позволяет судить об определенных звеньях метаболизма исследуемых структур, а также о морфогистохимических изменениях в мозгу.

В результате проведенных работ диссертантом получен большой объем экспериментального материала. Он включает данные о нормативной картине активности нейронов черной субстанции при высокочастотной стимуляции бледного шара, активности нейронов черной субстанции в рамках формирования модели болезни Паркинсона, оценку протекторных возможностей двух ядов и галармина. По всем том параллельно с электрофизиологическими исследованиями оценивался характер изменений морфогистологической картины нейронов черной субстанции.

В целом оценивая результаты электрофизиологических исследований можно констатировать, что после модельного формирования заболевания Паркинсона по сравнению с нормой в ответ на стимуляцию бледного шара наблюдается преобладание возбуждательных эффектов нейронов черной субстанции.

При использовании ядов среднеазиатской кобры и армянской гадюки по сравнению с данными по модельному формированию болезни Паркинсона выявлено значительное снижение возбуждательных постстимульных эффектов и повышение депрессорных эффектов нейронов черной субстанции в ответ на высокочастотную стимуляцию бледного шара.

В условиях протекции галармином на модели болезни Паркинсона показано уменьшение претимульной частоты активности нейронов черной субстанции. Что касается

постстимульной активности тех же нейронов, наблюдалось сближение показателей нейрональной активности к показателям таковых в норме.

Морфогистохимические исследования показали, что ротеноновая интоксикация мозга, помимо гибели нейронов черной субстанции приводит к резким морфологическим изменениям их внутриклеточных структур, которые свидетельствуют о грубых метаболических нарушениях.

При введении малых доз змеиных ядов и галармина при формировании модели заболевания Паркинсона наблюдается сохранение морфологической картины. Причем оказалось, что яд армянской гадюки показывает себя более эффективным нейропротектором, чем яд среднеазиатской кобры и галармин.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что диссертантом решены все поставленные задачи и в результате этого достигнута главная цель: показать возможность использования яда среднеазиатской кобры, яда армянской гадюки и галармина для протекции процесса формирования болезни Паркинсона. Полученные данные могут стать базисными для последующих исследований с целью их использования для облегчения процесса протекания болезни Паркинсона у людей.

В заключение хочу отметить, что диссертантом проведено многоплановое исследование проблем, связанных с разработкой новых методов протекции такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Паркинсона. Для достижения поставленной цели использованы самые современные электрофизиологические и морфофункциональные методологические подходы. Получены новые данные, которые имеют и фундаментальное и практическое значение.

Диссертация изложена на 133 страницах и включает список 250 источников, которые полностью отражают современные представления о затронутой проблематике.

Считаю, что диссертационная работа Карапетян К.В. «Морфофункциональное исследование паллидонигральной проекции на модели болезни Паркинсона в условиях протекции ядами NOX, VR и галармином» удовлетворяет всем требованиям ВАК Армении. Автореферат полностью отражает полученные результаты, а автор диссертации достойна присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.09 – «Физиология человека и животных».

Официальный оппонент,  
зав. лаборатории интегративной физиологии,  
Института физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА  
доктор биол. наук, профессор

Подпись Р.Ш. Саркисяна заверяю,  
Ученый секретарь Института физиологии  
им. Л.А. Орбели НАН РА

1 марта 2021 г.

