

26 ноября 2014 года на заседании Диссертационного совета Д.002.044.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук состоялась защита диссертации Виноградовой Людмилы Владиславовны «Нейрофизиологические механизмы рефлексорной аудиогенной эпилепсии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности: 03.03.01 – «Физиология».

На заседании присутствовало 21 членов совета, из них 14 докторов наук по специальности « физиология» - 03.03.01 - биологические науки:

<b>Балабан П.М., 03.03.01</b>	Костандов Э.А., 03.03.01
<b>Гуляева Н.В., 03.03.01</b>	<b>Косицын Н.С., 03.03.01</b>
<b>Иерусалимский В.Н., 03.03.01</b>	<b>Лебедева Н.Н., 03.03.01</b>
Анохин К.В. ., 03.03.01	<b>Мержанова Г.Х., 03.03.01</b>
<b>Базян А.С., 03.03.01</b>	<b>Михайлова Е.С., 03.03.01</b>
<b>Богданов А.В., 03.03.01</b>	<b>Раевский В.В., 03.03.01</b>
<b>Болдырева Г.Н., 03.03.01</b>	Стрелец В.Б., 03.03.01
Гордеев С.А., 03.03.01	Урываев Ю.В., 03.03.01
Григорьян Г.А., 03.03.01	Черникова Л.А., 03.03.01
<b>Дорохов В.Б., 03.03.01</b>	<b>Шульговский В.В., 03.03.01</b>
<b>Захаров И.С., 03.03.01</b>	

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 14 докторов наук по специальности 03.03.01 – «физиология», биологические науки, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Диссертационный совет принял решение присудить Виноградовой Людмиле Владиславовне ученую степень доктора биологических наук.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.044.01**  
**на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки**  
**Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии**  
**Российской академии наук**  
**по диссертации на соискание ученой степени доктора наук**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

**решение диссертационного совета от 26.11. 2014 г №**

О присуждении Виноградовой Людмиле Владиславовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация Виноградовой Л. В. «Нейрофизиологические механизмы рефлекторной аудиогенной эпилепсии» по специальности 03.03.01 – «Физиология» принята к защите 28 мая 2014 года, протокол № , Диссертационным советом Д.002.044.01, на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (117485, г. Москва, ул. Бутлерова 5-а), созданным в соответствии с Приказом № 1216-в от 29 декабря 2000 г. ВАК Министерства образования РФ, продлены полномочия Приказом № 2059-2001 от 5 октября 2009 г. Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки (Рособрнадзор) в количестве 24 человек на период действия номенклатуры специальностей научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки России от 25.02.2009 г. № 59)

Соискатель Виноградова Людмила Владиславовна 1957 года рождения, гражданка Российской Федерации, в настоящее время работает старшим научным сотрудником в лаборатории общей физиологии временных связей Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Распространяющаяся депрессия в структурах головного мозга: электрофизиологические особенности, поведенческие проявления и

функциональная значимость» защитила в 1993 году, в диссертационном совете Д.002.044.01, созданном на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук.

Диссертация «Нейрофизиологические механизмы рефлекторной аудиогенной эпилепсии» в виде рукописи по специальности 03.03.01 – «Физиология» выполнена в лаборатории общей физиологии временных связей Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва.

**Научный консультант:** Кузнецова Галина Дмитриевна, гражданка РФ, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории общей физиологии временных связей Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва.

- Полетаева Инга Игоревна, гражданка РФ, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры физиологии высшей нервной деятельности Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, г. Москва.

- Фокин Виталий Федорович, гражданин РФ, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории возрастной физиологии мозга ФГБУ «Научный центр неврологии» Российской медицинской академии наук, г. Москва.

- Калинина Татьяна Сергеевна, гражданка РФ, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии Государственного учреждения Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова Российской академии медицинских наук, г. Москва.

Оппоненты дали положительные отзывы о диссертации. Отзывы содержат ряд замечаний, не имеющих принципиального характера.

Ведущая организация ФГБУ Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном доктором биологических наук, главным научным сотрудником лаборатории № 8 Пигарёвым И. Н., и утвержденном директором Института, академиком Кулешовым А.П., указала, что диссертация Виноградовой Л. В. «Нейрофизиологические механизмы рефлексорной аудиогенной эпилепсии» является завершённой самостоятельной научно-квалификационной работой, которая вносит существенный вклад в исследование организации центральной нервной системы, а ее автор достоин присуждения искомой степени. Отзыв содержит ряд замечаний, не имеющих принципиального характера.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, из них по теме диссертации 17 работ общим объемом 11,5 печатных листов, в том числе 13 статей в международных журналах, 2 статьи в отечественных журналах, рекомендованных ВАК, и одна монография (в соавторстве с В.И.Королевой и Н.А.Гореловой).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Королева В.И., Горелова Н.А., Виноградова Л.В. Депрессия Лео в структурах головного мозга. Москва, «Наука», 1993, 144 стр.
2. Королева В.И., Виноградова Л.В., Королев О.С. Устойчивый негативный потенциал, вызываемый в структурах головного мозга одиночной волной короковой распространяющейся депрессии. *Журн.высш.нерв.деят.* 1998 (48) 654-663.
3. Vinogradova L.V., Kuznetsova G.D., Coenen A.M.L. Audiogenic seizures associated with a corticostriatal spreading depression wave are accompanied by a long-term suppression of spike-wave discharges. In: *The WAG/Rij Model of Absence Epilepsy: The Nijmegen-Russian Federation Papers* (Eds. G. Van Luijtellar, G.D. Kuznetsova, A. Coenen, S.A. Chepurinov), NICI, The Netherlands, 2004, pp. 239-247.

4. Виноградова Л.В. Аудиогенный киндлинг у крыс WAG/Rij: изменение поведенческих и электрофизиологических реакций на повторное предъявление короткой звуковой стимуляции. *Журн.высш.нервн.деят.* 2004 (54) 619-628.
5. Midzyanovskaya I.S., Kuznetsova G.D., Vinogradova L.V., Shatskova A.B., Coenen A.M.L., van Luijtelaar G. Mixed forms of epilepsy in a subpopulation of WAG/Rij rats. *Epilepsy & Behavior* 2004 (5) 655-661.
6. Vinogradova L.V., Kuznetsova G.D., Shatskova A.B., van Rijn C.M. Vigabatrin in low doses selectively suppresses the clonic component of audiogenically kindled seizures in rats. *Epilepsia* 2005 (46) 800-810.
7. Vinogradova L.V., Kuznetsova G.D., Coenen A.M.L. Audiogenic seizures associated with a cortical spreading depression wave suppress spike-wave discharges in rats. *Physiology & Behavior* 2005 (86) 298-303.
8. Vinogradova L.V., Vinogradov V.Yu., Kuznetsova G.D. Unilateral cortical spreading depression is an early marker of audiogenic kindling in awake rats. *Epilepsy Research* 2006 (71) 64-75.
9. Vinogradova L.V., Shatskova A.B., Tuomisto L. Histaminergic modulation of acoustically induced running behavior in rats. *Brain Research* 2007 (1148) 198-204.
10. Vinogradova L.V., van Rijn C.M. Anticonvulsive and antiepileptogenic effects of levetiracetam in the audiogenic kindling models. *Epilepsia* 2008 (49) 1160-1168.
11. Vinogradova L.V. Audiogenic kindling in Wistar and WAG/Rij rats: kindling-prone and kindling-resistant subpopulations. *Epilepsia* 2008 (49) 1665-1674.
12. Vinogradova L.V., Kuznetsova G.D., Coenen A.M.L. Unilateral cortical spreading depression induced by sound in rats. *Brain Research* 2009 (1286) 201-207.
13. Vinogradova L.V. Interhemispheric difference in susceptibility to epileptogenesis: evidence from the audiogenic kindling model in Wistar rats. *Brain Research* 2010 (1329) 175-181.

14. van Rijn C.M., Perescis M.F.J., Vinogradova L., van Luijtelaar G. The endocannabinoid system protects against cryptogenic seizures. *Pharmacological Reports* 2011 (63) 165-168.

15. Vinogradova L.V., Shatskova A.B., van Rijn C.M. Pro-epileptic effects of the cannabinoid receptor antagonist SR141716 in a model of audiogenic epilepsy. *Epilepsy Research* 2011, vol. 96, N 3 pp. 250-256.

16. Vinogradova L.V., Shatskova A.B. Lateral asymmetry of early seizure manifestations in experimental generalized epilepsy. *Neuroscience* 2012 (213) 133-143

17. Samotaeva I.S., Tillman N., van Luijtelaar G., Vinogradova L.V. Intracortical microinjections may cause spreading depression and suppress absence seizures. *Neuroscience* 2013 (230) 50-55.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы

- от заслуженного деятеля науки Республики Башкортостан, профессора кафедры физиологии человека и зоологии Башкирского госуниверситета Калимуллиной Л.Б. Отзыв положительный.

- от профессора кафедры физиологии человека и животных МГУ им. М.В.Ломоносова, доктора биологических наук В.А.Дубынина. Отзыв положительный.

- от руководителя лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ Научного Центра Неврологии доктора биологических наук, профессора В.В.Гнездицкого. Отзыв положительный, содержит замечание об избыточном числе выводов в работе.

- от члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора В.А. Карлова. Отзыв положительный.

Во всех отзывах отмечается, что проделана большая работа, проведен тщательный анализ полученных результатов. Получены новые данные, автор заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются компетентными в данной отрасли науки учеными, имеют публикации в сфере исследования, соответствующей теме диссертации, и дали на это свое согласие.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что она широко известна своими достижениями в данной отрасли науки и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований показано, что повторная провокация стволовых аудиогенных судорог минимальной интенсивности может вызывать формирование киндлинга с развитием судорог лимбического типа и эпилептической активацией коры больших полушарий. Волна распространяющейся депрессии является регулярной реакцией коры на повторные стволовые аудиогенные судороги и может развиваться в отсутствие выраженной эпилептической активации новой коры. Стойкая индивидуальная асимметрия является характерной чертой самых ранних проявлений первичных стволовых и вторичных корковых судорог, вызванных повторной звуковой стимуляцией у крыс Wistar и WAG/Rij с аудиогенной эпилепсией. Эти данные указывают на фокальное начало аудиогенных судорог и латерализованный характер их вторичной генерализации в кору. Формирование вторичных эпилептических очагов при аудиогенном киндлинге находится под тормозным контролем эндоканнабиноидной системы.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что в результате проведенного исследования предложена модифицированная модель аудиогенного киндлинга, которая может быть использована при изучении фундаментальных механизмов эпилептогенеза и возможностей его фармакологической модуляции. Проведенные эксперименты показали, что эндоканнабиноидная система является перспективной мишенью для фармакологического лечения прогрессирующих форм эпилепсии.

Обнаруженное в данном исследовании регулярное возникновение при повторных аудиогенных судорогах корковой волны распространяющейся депрессии и ее мощное влияние на активность коры указывает на возможное участие феномена распространяющейся депрессии в постприступных нарушениях у больных эпилепсией. Поскольку корковая распространяющаяся депрессия считается электрографическим коррелятом мигренозной ауры, полученные данные вносят вклад в понимание механизмов постиктальной головной боли и тесной связи между эпилепсией и мигренью. Поскольку аудиогенные судороги являются экспериментальной моделью генерализованной эпилепсии с тонико-клоническими судорогами, полученные в работе данные о моторной асимметрии начальной фазы аудиогенных судорог могут быть важны для понимания природы ранних асимметричных проявлений первично генерализованных судорог у пациентов.

**Значение полученных** соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что данные о длительном антиэпилептогенном эффекте леветирацетама, полученные на модели аудиогенного киндлинга, могут быть использованы для формирования наиболее продуктивной стратегии лечения некоторых форм эпилепсии. Повышенная чувствительность левого полушария к эпилептогенезу, описанная у крыс Wistar с аудиогенной эпилепсией, согласуется с клиническими данными о более высокой эпилептогенности этого полушария у пациентов и предполагает различный характер включения в патологический процесс структур левого и правого полушарий, что может быть использовано для экспериментального изучения функциональной межполушарной асимметрии в условиях патологии головного мозга и эндогенных механизмов регуляции чувствительности мозга к эпилептическому возбуждению.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что диссертация содержит обширный экспериментальный материал. Для инициации аудиогенных судорог и аудиогенного киндлинга использовали



половозрелых крыс линий Крушинского-Молодкиной (n=133), WAG/Rij (n=95) и Wistar (n=176). Крысы линии Крушинского-Молодкиной демонстрировали высокую чувствительность к аудиогенным судорогам. Крысы линии WAG/Rij являются экспериментальной моделью абсансной эпилепсии, и для них характерно спонтанное возникновение неконвульсивных судорог абсансного типа. Для вызова аудиогенных судорог применялся широкополосный акустический сигнал (13-85 кГц, 50-60 дБ). Для формирования киндлинга крыс подвергали повторной звуковой стимуляции. Поведенческим критерием формирования киндлинга было появление после окончания основной части аудиогенного приступа дополнительных клонических судорог. Поведенческие реакции на звуковую стимуляцию регистрировали с помощью видеокамеры. Измеряли латентный период, общую длительность и интенсивность судорог, а также длительность отдельных фаз припадка. Регистрацию электрической активности структур головного мозга проводили в условиях хронического эксперимента на бодрствующих свободно подвижных крысах Wistar и WAG/Rij. Крысам имплантировали регистрирующие электроды: стальные винты и/или нихромовые электроды, и карбоновые электроды. Регистрацию электрической активности осуществляли с помощью широкополосного усилителя. Визуализацию и обработку электрографических данных осуществляли с помощью программного обеспечения PowerGraph (ООО «Интероптика-С», Россия). Фармакологический анализ эпилептогенеза проводили с использованием следующих препаратов: антагониста эндоканнабиноидных рецепторов CB1 SR 141716, неселективного агониста эндоканнабиноидных рецепторов WIN55212-2, блокатора ГАМК-трансаминазы вигабатрина, блокатора гистамин-N-метилтрансферазы метоприна и антиэпилептического препарата леветирацетама. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6. Достоверность межгрупповых различий оценивали с использованием параметрических и непараметрических методов (t-критерия

Стьюдента, тестов Фишера, Wilcoxon, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis). Влияние систематически действующих факторов на параметры аудиогенных судорог и киндлинга оценивали методом дисперсионного анализа (ANOVA).

**Личный вклад соискателя** состоит в получении соискателем исходных данных, обработке и интерпретации экспериментальных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием продуманного плана исследований, адекватностью использованных методов, концептуальностью работы и взаимосвязанностью выводов.

На заседании 26 ноября 2014 года диссертационный совет принял решение присудить Виноградовой Людмиле Владиславовне ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 14 докторов наук по специальности 03.03.01 –«физиология», биологические науки, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета

Член-корреспондент РАН

Балабан Павел Милославович

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор биологических наук

Иерусалимский Виктор Николаевич

26 ноября 2014 г.