

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории фармакологии психических заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Ковалева Георгия Ивановича, на диссертацию Ясенявской Анны Леонидовны на тему «Нейропептидная коррекция стресс-индуцированной депрессии», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук в Диссертационный совет 21.2.005.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации. Поиск и разработка новых эффективных лекарственных средств и внедрение их в практическое здравоохранение является одной из актуальных и приоритетных задач. При этом разработка эффективных и безопасных психотропных лекарственных средств с комбинированным антидепрессантным и иммуномодулирующим действием на сегодняшний день в эпоху социальной и экономической нестабильности, высокого темпа жизни и высокой невротизации населения представляется очень востребованным. Проблема терапии депрессивных состояний является одной из наиболее обсуждаемых и изучаемых в психиатрии и неврологии, что связано как с высокой распространенностью депрессии и негативным влиянием на социально-психологические и экономические аспекты жизни общества, так и с наличием большого числа случаев, когда существующие методы терапии оказываются недостаточно эффективными. Следует отметить, что до настоящего времени нет убедительных данных преимущества применения той или иной терапевтической тактики и алгоритмы лечения депрессии носят скорее рекомендательный характер. На сегодняшний день основное внимание в

вопросах не только понимания патогенеза депрессии, но и определения точных измеряемых характеристик, которые могли бы стандартизировать процесс диагностики и лечения депрессии, сконцентрировано на выявление биомаркеров, поиск которых затруднен вследствие гетерогенности патологии, сложности измерения и непостоянства активности множества метаболитов, предполагаемо участвующих в патофизиологических механизмах депрессии. Следует отметить, что используемые подходы в изучении психических расстройств, несмотря на существенные различия, не стоит оценивать как взаимозаменяющие или взаимоисключающие.

В настоящее время существует острая необходимость в выявлении новых патофизиологических путей, связанных с развитием стресс-индуцированной депрессии, которые позволяют определять новые нейробиологические мишени для разработки инновационных мультитаргетных лекарственных средств. Перспективными фармакологически активными агентами при лечении стресс-индуцированной депрессии, сопровождающейся многочисленными сигнальными взаимодействиями всех систем организма, являются нейропептидные соединения, относящиеся к гетерогенной группе молекул, состоящих из 2 или более аминокислот, обладающие огромным терапевтическим потенциалом. Химическая структура нейропептидов настолько разнообразна, что каждый из них может быть плеiotропным по функции. Изучение молекулярных механизмов действия нейропептидов представляет огромный теоретический и практический интерес, что с одной стороны позволяет охарактеризовать процессы, лежащие в основе биологической активности исследуемой группы биологически активных соединений, с другой – приблизиться к пониманию общих закономерностей пептидной регуляции и использовать полученный опыт в рамках создания средств на основе пептидных биорегуляторов с широким фармакологическим потенциалом.

По своей сути работа представляет собой фундаментальный труд, направленный на решение важных практических задач фармации и

медицины. Работа построена на современной концепции развития депрессии, использует адекватные модели патологического состояния и оценивает возможность использования исследуемых веществ для коррекции нейроиммунных нарушений в условиях стресс-индуцированной депрессии.

#### **Новизна исследования и полученных результатов диссертации.**

В диссертационной работе А.Л. Ясенявской определена роль нейрогенного воспаления в патогенезе стресс-индуцированной депрессии. Установлена релевантность и валидность экспериментальной модели депрессии, вызванной стрессогенным воздействием социального характера (межсамцовые конфронтации). Получены данные, подтверждающие способность нейропептидных соединений глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro в условиях стресс-индуцированной депрессии уменьшать выраженность поведенческих нарушений, а также восстанавливать параметры клеточного и гуморального звеньев иммуногенеза, показатели белой крови и параметры фагоцитарной активности нейтрофилов. Результаты работы позволили выделить в ряду новых нейропептидных субстанций глипролинового ряда соединения-лидеры с высокой фармакологической активностью – Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro. Доказано регулирующее влияние соединений-лидеров на функционирование гипоталамо-гипофизарной оси и процессы нейрогенного воспаления в условиях стресс-индуцированной депрессии посредством восстановления уровня кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона, нейротрофических факторов BDNF и NGF, цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$ , иницирующей каспазы-8 и эффекторной каспазы-3, а также модуляции перекисного окисления липидов и активности супероксиддисмутазы.

Полученные результаты и выводы обладают несомненной научной новизной и позволяют рассматривать нейропептидные субстанции

глипролинового ряда в качестве основы для разработки эффективных нейроиммуномодуляторов и потенциально нового класса антидепрессантов.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования.**

С точки зрения экспериментальной фармакологии, научное исследование представляет научный и практический интерес, поскольку дополняет и расширяет представления о патогенезе развития депрессии, раскрывает механизм действия нейропептидов, предлагает новую модель для изучения депрессии – модель нейрогенного воспаления, с локальным выбросом медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов, снижением нейротрофической поддержки и т.д. И в этой связи, интересным, физиологическим и фармакодинамически обоснованным является возможность нейроиммунопротекции посредством нейропептидов, повышающих нейропластичность, способствующих модуляции в отношении нейрогенного воспаления и нормализации уровня гормонов и апоптотических факторов.

Разработанные алгоритмы комплексной оценки нейроиммуномодулирующих свойств фармакологических веществ, отраженные в структуре диссертационного исследования, рекомендуется использовать при проведении доклинических исследований новых соединений, а также зарегистрированных средств с целью расширения их применения. Полученные данные о выявленной нейроиммунотропной активности нейропептидов глипролинового ряда (Met-Glu-His-Phe-ProGly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro) рекомендуется использовать как в качестве основы для разработки эффективных нейроиммуномодуляторов и потенциально нового класса антидепрессантов, так и при целенаправленном синтезе нейропептидных молекул.

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс по учебным дисциплинам фармакология, фармацевтическая химия, биотехнология, а также в научный процесс в



ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорском медико-фармацевтическом институте – филиале ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт».

### **Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы.**

Достоверность полученных данных, выводов и научно-практических рекомендаций в диссертационном исследовании А.Л. Ясенявской подтверждается необходимым количеством биологических моделей с использованием современных методов и оборудования согласно поставленным задачам. Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется комплексным подходом. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований. Все выявленные закономерности, эффекты, обобщения и выводы подтверждены результатами статистического анализа.

### **Общая оценка содержания и оформления диссертации.**

Диссертационная работа построена по классическому принципу и оформлена в соответствии с существующими правилами. Диссертация изложена на 257 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения и обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы, включающего 384 источника, из них 218 отечественных и 166 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 16 таблицами, 46 рисунками и 8 схемами.

Во введении автор обосновал актуальность темы исследования, степень разработанности темы. Автором четко сформулированы цель и задачи диссертационной работы, определены научная новизна и методология исследования, научно-практическая ценность и значимость, степень достоверности данных, апробация результатов и личный вклад автора.

В обзоре литературы автором представлены данные, отражающие современное состояние изучаемой проблематики, дается подробный анализ литературных источников отечественных и зарубежных авторов, отражающих современную концепцию нейрогенного воспаления как основы развития стресс-индуцированной депрессии и роль пептидэргической системы в регуляции нейроиммунных взаимодействий, а также демонстрирующих огромный фармакологический потенциал нейропептидов.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Автором использован комплексный подход к изучению фармакологической активности нейропептидных соединений. Используемые в ходе реализации данной диссертационной работы методы заслуживают высокой оценки и позволяют в полной мере оценить нейроиммуотропную активность изучаемых соединений. Описание методов структурировано и состоит из подразделов, позволяющих легко ориентироваться в исследовании. Количество животных, использованных в экспериментах, позволяет получить достоверные результаты.

Материалы собственных исследований изложены в главах с третьей по шестую.

В третьей главе приведены результаты оценки дозозависимого стресс-протекторного и антидепрессантного эффекта нейропептидов. В условиях эксперимента зафиксировано у стрессированных животных сокращение длительности активного плавания на фоне увеличения иммобильности и периода пассивного плавания животных, что говорит о формировании стресс-индуцированного депрессивноподобного состояния, позволяющего использовать данную модель для скрининга потенциальных стресс-протекторов и антидепрессантов. В ходе определения дозозависимости стресс-протекторного и антидепрессантного эффекта нейропептидов в тесте вынужденного плавания посредством оценки показателей суммарного времени иммобильности и активного плавания животного на протяжении всего теста для дальнейшего изучения была выбрана доза 100 мкг/кг.

В четвертой главе представлены результаты, подтверждающие наличие нейромодулирующей активности нейропептидов, проявляющейся их способностью корректировать нарушения психоэмоционального статуса у лабораторных животных в условиях экспериментально моделированной депрессии. Для определения нейромодулирующей активности нейропептидных соединений глипролинового ряда были выбраны тесты, основанные на врожденной естественной исследовательской активности животных при наличии природных стимулов, вызывающих чувство страха, тревоги и депрессии, «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Суок-тест», что позволило понять нейробиологические основы тревожно-депрессивного состояния и охватить широкий спектр влияния фармакологических веществ на функциональную активность нервной системы. Определена релевантность, валидность и высокая продуктивность экспериментальной модели депрессии в виде стрессогенного воздействия социального характера – межсамцовые конфронтации. Следует отметить, что более выраженное действие оказали соединения Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro и His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, что обусловлено функциональным сходством с рядом эндогенных пептидов, оказывающих влияние на метаболизм биогенных аминов.

В пятой главе освещены аспекты изучения особенностей иммунного реагирования на фоне экспериментальной модели депрессии, основанной на стрессогенном воздействии социального характера, а также иммуотропных свойств нейропептидных соединений в данных условиях. Установлено, что хроническое экспериментальное стрессогенное воздействие оказывает ингибирующее влияние на иммунный ответ и способствует развитию иммуносупрессивного состояния. Наряду с этим, доказано наличие выраженных иммуномодулирующего и стресс-протекторного свойств у изучаемых нейропептидных соединений, способных восстанавливать нарушения со стороны иммунной системы, что, в свою очередь, подтверждается данными, полученными в сравнительном аспекте, от-

носителем зарегистрированного иммуномодулятора пептидной структуры Имунофана. Результаты, отражающие способность изучаемых веществ оказывать корригирующее влияние в отношении нарушений со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета, лейкопоэза и фагоцитоза, указывают на возможный механизм иммуномодулирующего действия соединений нейропептидной структуры в условиях развития нейrogenного воспаления, как основного патогенетического звена развития депрессии. Наиболее выраженное действие по устранению формирующихся изменений иммунного реагирования в условиях экспериментальной депрессии оказали His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro.

Шестая глава посвящена определению возможных механизмов нейроиммуномодулирующего действия нейропептидов глипролинового ряда в условиях стресс-индуцированной депрессии. Доказано регулирующее действие нейропептидов глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro в условиях стресс-индуцированной депрессии посредством определения уровня кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона, про- и противовоспалительных цитокинов, нейротрофических факторов, иницирующей и эффекторной каспаз, а также биохимических процессов в сыворотке крови, гипоталамусе, в префронтальной коре головного мозга и иммунокомпетентных органах.

Седьмая глава посвящена обсуждению результатов исследования. Обоснована перспективность разработки веществ с плеiotропным действием на основе нейропептидов глипролинового ряда в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии. Обобщены и обсуждены в сравнении с литературными данными результаты изучения нейроиммунотропной активности нейропептидных соединений в условиях стресс-индуцированного воздействия.



Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения диссертанта следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством обработки.

Следует отметить, что работа выполнена в рамках реализации гранта РФФИ № 19-04-00461 «Нейроиммунофармакологические свойства нейропептидов в условиях экспериментального «социального» стресса».

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных, которые не носят принципиального характера и не умаляют общего положительного мнения о диссертации. В плане научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. По всем изученным блокам – стресс-протекторного и антидепрессантоподобного эффектов (Глава 3), показателей иммуномодулирующего воздействия (Глава 4), изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета, лейкопоэза и фагоцитоза (глава 5) отмечается однонаправленное действие всех исследованных пептидов. Как Вы объясняете это качественное сходство у животных как с агрессивным, так и с субмиссивным типом поведения?
2. Из 7 исследованных пептидов наиболее активными оказались 3 гептапептида ЗАП-1 (семакс), ЗАП-3 и ЗАП-8. Как можно трактовать причину их преимущества по сравнению с активностью других, более коротких пептидов?

**Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.**

Основное содержание диссертационной работы отражено в 48 печатных работах, из которых 29 – в научных изданиях, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и

высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 27 – в научных изданиях, индексируемых наукометрической базой данных RSCI и международными базами, 1 – учебное пособие, рекомендованное Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (№ 2235 ЭКУ от 18.05.2023). Публикации отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.**

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Ясенявской Анны Леонидовны на тему «Нейропептидная коррекция стресс-индуцированной депрессии» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для фармакологии, – разработке новых эффективных средств с плейотропным действием для фармакологической коррекции стресс-индуцированной депрессии на основе нейропептидных соединений глипролинового ряда.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Ясенявской Анны Леонидовны на тему «Нейропептидная коррекция стресс-индуцированной депрессии» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а её

автор Ясенявская Анна Леонидовна достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,

доктор медицинских наук, профессор

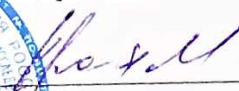


Ковалев Г.И.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ковалева Георгия Ивановича удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»  
канд. биол. наук Крайнева Валентина Александровна

«17» мая 2024 года



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»  
Адрес организации: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8  
Тел.: 8-903-134-48-19  
E-mail: [kovalev\\_gi@academpharm.ru](mailto:kovalev_gi@academpharm.ru)  
Официальный сайт: <https://www.academpharm.ru/>



В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

### СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Ковалеве Георгии Ивановиче по диссертации Ясенянской Анны Леонидовны на тему: «Нейропептидная коррекция стресс-индуцированной депрессии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Ковалев Георгий Иванович	1950 г.р., РФ	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских фармацевтических технологий» (главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний)	доктор медицинских наук, профессор, 14.00.25 – Фармакология	<p>1. Васильева Е.В., Абдуллина А.А., Ковалёв Г.И. Общие и специфические эффекты селанка, ноопепта и семакса на глициновый сайт NMDA-рецепторов мозга мышей BALB/C И C57BL/6. Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 2. С. 157-165.</p> <p>2. Сухорукова Н.А., Васильева Е.В., Ковалёв Г.И. Фенибут, семакс и ГИЖ-290 модулируют MGLUII-рецепторы коры мозга на модели синдрома дефицита внимания у мышей. Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 2. С. 172-178.</p> <p>3. Abdullina A.A., Vasileva E.V., Gudashva T.A., Kovalev G.I., Seredenin S.B., Kulikova E.A., Naumenko V.S., Plyusnina A.V. The neuropeptide cycloprolyglycine produces antidepressant-like effect and enhances BDNF gene expression in the mice cortex. Journal of Psychopharmacology. 2022. Т. 36. № 2. С. 214-222.</p> <p>4. Vasileva E., Abdullina A., Kondrakhin E., Kulikova K., Kolyasnikova K., Gudashva T., Kovalev G., Seredenin S. Antidepressant-like effects of cyclo-l-prolyglycine in mouse</p>



models and its possible mechanisms. В книге: CINP 2021 Virtual word congress. 2021. С. P112.

5. Ковалев Г.И., Васильева Е.В., Салимов Р.М., Золотарев Ю.А., Дадаян А.К., Богачук А.П., Липкин В.М. Влияние субхронического введения пептида H1DF-6 на эффективность исследовательского поведения мышей линий BALB/C И C57BL/6. Биоорганическая химия. 2021. Т. 47. № 1. С. 144-152.

6. Васильева Е.В., Абдуллина А.А., Кондрахин Е.А., Колясникова К.Н., Ковалев Г.И. Возможные механизмы антидепрессивноподобной активности циклопролилглицина и его аналогов. Acta Naturae (русскаяязычная версия). 2019. Т. 11. № S1. С. 137-138.

7. Ковалёв Г.И., Сухорукова Н.А., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Субхроническое введение семакса повышает устойчивость внимания у мышей CD-1 через модуляцию D2-дофаминовых рецепторов префронтальной коры мозга. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. № 6. С. 3-10.

8. Абдуллина А.А., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Колясникова К.Н., Гудашева Т.А., Ковалев Г.И. Психотропные и нейрорецепторные эффекты циклопролилглицина при интраназальном введении. Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55. № 5. С. 25-31.

9. Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Абдуллина А.А., Салимов Р.М., Ковалев Г.И. Преобладание ноотропного или анксиолитического эффекта пептидов селанк, семакс и ноопепт в зависимости от пути их введения мышам BALB/C И C57BL/6. Нейрохимия. 2020. Т. 37. № 3. С. 208-219.

10. Ковалёв Г.И., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Сравнение поведения мышей в тестах открытого поля, закрытого и приподнятого крестообразных лабиринтов с

Согласен на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

**Оппонент**

Ковалев Георгий Иванович,  
доктор медицинских наук (14.00.25 – Фармакология), профессор, главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

 Г.И.Ковалев

Подпись доктора медицинских наук Ковалева Г.И. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»  
Канд. биол. наук Крайнева Валентина Александровна

«05» марта 2024 года

 В.А.Крайнева



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Адрес организации: 125315, г.Москва, ул.Балтийская, д.8

Тел.: 8 (499) 1511881

E-mail: [info@academpharm.ru](mailto:info@academpharm.ru)

Официальный сайт: <https://www.academpharm.ru/>