

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Никитиной Ирины Леонидовны, 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

Диссертационная работа А.Л. Ясенявской посвящена решению актуальной научно-практической проблемы – обоснованию перспективности класса нейропептидов глипролинового ряда в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии. Выбор глипролиновых нейропептидов в качестве объекта исследования логичен и обоснован их принадлежностью к новому классу многофункциональных регуляторных пептидов и наличием достаточного объема доказательных данных об их разносторонней фармакологической активности (нейропротекторной, противовоспалительной, регенеративной, иммуностропной, антиоксидантной и др.). В настоящее время препараты нейропептидной природы рассматриваются как перспективные стресс-протекторные средства, применение которых дает возможность осуществления индивидуализированного подхода при лечении заболеваний, связанных с действием хронических стрессоров, в том числе, сопровождающихся развитием депрессивных состояний.

Выполненная диссертационная работа относится к категории современных фундаментальных исследований, направленных на решение глобальных проблем здравоохранения и фармакологии, поскольку связана с разработкой нового класса препаратов для терапии социально значимого заболевания. Несмотря на то, что за последние 30 лет были разработаны и внедрены в клиническую практику целый ряд оригинальных антидепрессантов, распространенность и бремя депрессивных расстройств продолжают неуклонно расти, что обосновывает необходимость поиска новых классов антидепрессантов и разработки новых методов терапии. Наряду с поиском новых антидепрессантов, существует острая необходимость в выявлении новых патофизиологических путей, связанных с развитием депрессии, с целью определения нейробиологических мишеней и разработки мультитаргетных лекарственных средств.

Таким образом, диссертационное исследование Ясенявской Анны Леонидовны, посвященное разработке веществ с плеiotропным действием на основе нейропептидов глипролинового ряда в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии, актуально, своевременно и имеет большую научно-практическую значимость.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Диссертационное исследование имеет высокую степень научной новизны. В работе убедительно продемонстрирована целесообразность поиска новых соединений на основе нейропептидов глипролинового ряда в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии.

Автором продемонстрирована возможность плеiotропного действия новых нейропептидных субстанций глипролинового ряда на функционирование гипоталамо-гипофизарной оси и процессы нейrogenного воспаления в условиях стресс-индуцированной депрессии посредством

восстановления уровня кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона, нейротрофических факторов BDNF и NGF, цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α , инициирующей каспазы-8 и эффекторной каспазы-3, а также модуляции перекисного окисления липидов и активности супероксиддисмутазы. Результаты работы позволили выделить в ряду новых нейропептидных субстанций глипролинового ряда 3 соединения – лидера, обладающие потенциалом для дальнейшего доклинического изучения, а также обосновать перспективность этого класса.

Автором впервые установлена роль нейрогенного воспаления в качестве одного из основных субстратов стресс-индуцированного депрессивно-подобного состояния, вызванного негативным опытом социальных взаимодействий в межсамцовых конфронтациях. Результаты позволили подтвердить релевантность, валидность и высокую продуктивность экспериментальной модели депрессии, вызванной стрессогенным воздействием социального характера для экспериментального отбора корректоров с мультитаргетным действием.

Полученные результаты обладают несомненной научной значимостью и новизной и позволяют рассматривать нейропептидные субстанции глипролинового ряда в качестве основы для разработки нового класса эффективных антидепрессантов с нейроиммуномодулирующим действием.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Диссертационная работа А.Л. Ясенявской имеет теоретическую значимость в части расширения представлений о пептидергической регуляции нейроиммунных взаимодействий и патогенетических механизмах развития стресс-индуцированного депрессивного состояния, что позволило обосновать важность нейрогенного воспаления в развитии депрессии.

Автором экспериментально подтверждены теоретические положения, обосновывающие перспективность использования нейропептидов глипролинового ряда Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (ЗАП-1), His-Phe-Arg-Trp-

Pro-Gly-Pro (ЗАП-3), Pro-Gly-Pro (ЗАП-4), Pro-Gly-Pro-Val (ЗАП-7), Pro-Gly-Pro-Leu (ЗАП-5), Arg-Pro-Gly-Pro (ЗАП-6) и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro (ЗАП-8) в качестве основы для разработки эффективных нейроиммуномодуляторов и потенциально нового класса антидепрессантов.

Практическая ценность диссертационного исследования связана с подтверждением релевантности, валидности и высокой продуктивности экспериментальной модели депрессии на основе повторяющихся межсамцовых конфронтаций, для поиска эффективных стресс-протекторных средств коррекции депрессии, а также разработки алгоритма комплексной доклинической оценки нейроиммуномодулирующих свойств биологически активных веществ, в том числе с целью расширения показаний к их применению.

Всестороннее изучение нейроиммуномодулирующих свойств соединений подтверждает потенциал всех изученных нейропептидов глипролинового ряда как основы для создания первых в классе антидепрессантов, механизм действия которых связан с ингибированием нейрогенного воспаления.

Исследование проведено в рамках реализации гранта РФФИ № 19-04-00461 «Нейроиммунофармакологические свойства нейропептидов в условиях экспериментального «социального» стресса». Результаты диссертационного исследования используются в образовательном процессе и научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт».

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Представленный объем экспериментальных данных, полученных на достаточном количестве животных (1206 нелинейных крысах-самцах) с

использованием современных валидированных экспериментальных моделей и современных методов, корректный статистический анализ, а также четкое описание и аналитика полученных результатов позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные. Выводы, положения и практические рекомендации, изложенные в этой работе, хорошо обоснованы.

Структура и оформление диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 257 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц, 46 рисунков, 8 схем, состоит из следующих разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований» (4 главы), «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Научно-практические рекомендации» и «Список литературы» (содержит 384 источника, из них 218 отечественных и 166 зарубежных). Диссертация хорошо оформлена, написана логично, правильным литературным языком, легко читается.

Во введении приведено обоснование актуальности темы исследования, обозначены цель и задачи, раскрыта научная новизна, а также сформулированы теоретическая и практическая значимость работы.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ современного состояния изучаемой проблематики, подробно освещен вопрос нейрогенного воспаления как основы развития стресс-индуцированной депрессии, описана роль пептидергической системы в регуляции нейроиммунных взаимодействий, продемонстрирован фармакологический потенциал нейропептидов.

Глава «Материалы и методы» изложена на 23 страницах и посвящена подробному структурированному описанию материалов, дизайна и методов исследования. Автором использован комплексный подход, базирующийся на использовании современных, информативных фармакологических, биохимических, иммунологических и молекулярно-биологических методов исследования для оценки нейроиммунотулирующих свойств; для

моделирования депрессивного состояния автором воспроизведена модель стресс-индуцированной депрессии, основанной на повторяющихся межсамцовых конфронтациях. Все использованные методы релевантны поставленным задачам и позволяют достичь поставленной цели.

Результаты собственных исследований изложены в 4 главах: с третьей по шестую.

В третьей главе описаны результаты экспериментов с использованием теста «принудительного плавания» (поведенческого отчаяния по Порсолт) по оценке дозозависимости стресс-протекторного и антидепрессантного эффектов 7 изученных нейропептидных соединений глипролинового ряда, в ходе которых для дальнейшего изучения была определена доза 100 мкг/кг.

В четвертой главе представлены данные, демонстрирующие наличие у всех изучаемых соединений нейропептидной структуры (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) нейромодулирующей активности, проявляющейся в способности корректировать нарушения психоэмоционального статуса как у крыс с доминантным, так и субмиссивным поведением в условиях стресс-индуцированной депрессии. Для подтверждения нейромодулирующей активности нейропептидов были использованы тесты «поведенческого отчаяния» по Порсолт, «Открытого поля», «Приподнятого крестообразного лабиринта» и «Суок-тест». Определена релевантность, валидность и высокая продуктивность выбранной модели депрессии, основанной на стрессогенном воздействии социального характера.

Пятая глава диссертации посвящена изучению особенностей иммунного реагирования в условиях стресс-индуцированной депрессии, а также определению иммуностропных свойств нейропептидов в данных условиях. Установлено наличие выраженного иммуномодулирующего и стресс-протекторного свойств у изучаемых соединений, проявляющихся способностью восстанавливать нарушения со стороны иммунной системы.

Полученные 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 нейрогенного воспаления, как основного патогенетического звена развития депрессии.

В шестой главе приведены результаты изучения механизма нейроиммуномодулирующего действия соединений-лидеров (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. Установлено регулирующее действие нейропептидов в условиях экспериментальной модели 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, головном мозге, тимусе и селезенки.

В седьмой главе «Обсуждение результатов» соискатель последовательно и логично обобщил полученные данные и обосновал перспективность разработки веществ с плейотропным действием на основе нейропептидов глипролинового ряда в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии.

Выводы и научно-практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, логически вытекают из содержания работы. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения диссертанта следует признать высокой, что обеспечивается как объемом выполненных исследований, так и качеством обработки экспериментальных данных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Полнота освещения основных результатов в научной печати

Материалы диссертационного исследования Ясенявской А.Л. описаны в 48 печатных работах в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также индексируемых наукометрической базой данных RSCI и международными базами. Издано 1 учебное пособие, рекомендованное Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки». Публикации отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Вопросы и замечания

В целом, принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет, вместе с тем, возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы и носящие дискуссионный характер:

1. При постановке модели стресс-индуцированной депрессии в работе была использована парадигма «резидент-интродер», почему при изучении нейротропного действия Вы не оценивали влияние нейропептидов на характер зоосоциального взаимодействия агрессора (резидента) и жертвы (интродера) в процессе межсамцовых конфронтаций?
2. Известно, что формирование агрессивного поведения у грызунов сопряжено с повышением уровня мозговых нейротрофических

- факторов, с чем, по-вашему, связано отсутствие отличий в уровне кортикотропин-либерина, кортикостерона, BDNF, NGF и других оцениваемых показателей у резидентов (агрессоров) и интродеров (жертв) в условиях стресс-индуцированной депрессии? Можно ли на основании полученных результатов утверждать о неспецифичности действия изученных нейропептидов глипролинового ряда на грызунов с разной поведенческой парадигмой – агрессоров и жертв?
3. Почему в качестве препарата сравнения не был использован референтный антидепрессант? Можно ли утверждать о наличии преимуществ у изученных нейропептидов глипролинового ряда перед зарегистрированными антидепрессантами с позиций коррекции нарушений при стресс-индуцированной депрессии, как Вы оцениваете клинический потенциал изученных молекул?
 4. Чем обусловлено определение BDNF и NGF в плазме крови крыс, почему не оценивали эти параметры в мозге грызунов?

Заключение

Диссертация 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, – разработки эффективных антидепрессантов нового класса в ряду нейропептидов глипролинового ряда, механизм действия которых обусловлен подавлением нейrogenного воспаления. По актуальности, новизне, научно-практической значимости и методическому уровню диссертация А.Л. Ясенявской на тему «Нейропептидная коррекция стресс-индуцированной депрессии» соответствует паспорту специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология и удовлетворяет всем требованиям «Положения о порядке

присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 25 января 2024 г. N 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Анна Леонидовна Ясенявская заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

И.Л. Никитина

Подпись и сведения доктора медицинских наук Никитиной И.Л. удостоверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, доктор
фармацевтических наук, профессор
Мещерякова Светлана Алексеевна

С.А. Мещерякова

«28» мая 2024 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Башкирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации:

450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: 8 (347) 272-41-73

E-mail: rectorat@bashgmu.ru

Официальный сайт: <https://bashgmu.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 ВолГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Никитиной Ирине Леонидовне по диссертации Ясеньвской Анны Леонидовны на тему: «Нейропептидная коррекция стресс-индуцированной депрессии» на соискание ученой степени доктора медицинской 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
Никитина Ирина Леонидовна	1970 г.р., Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармакологии	Доктор медицинских наук, профессор, 14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология	<ol style="list-style-type: none"> Никитина И.Л., Гайсина Г.Г., Клен Е.Э., Розит Г.А., Самородов А.В. Перспективы создания новых драг-кандидатов с антидепрессивной активностью в ряду тиаганов. Казанский медицинский журнал. 2023. Т. 104. № 5. С. 741-749. Клен Е.Э., Никитина И.Л., Халиуллин Ф.А., Шепилова С.О., Никитина Е.А., Гайсина Г.Г., Уразбаев М.А., Самородов А.В., Павлов В.Н. Синтез и антидепрессивная активность 5-аминозамещенных 3-бром-1-(1,1-диоксотиаган-3-ил)-4-нитро-1h-пиразолов. Химико-фармацевтический журнал. 2023. Т. 57. № 8. С. 33-40. Nikitina I. L., Gaisina G. G. Involvement of monoaminergic system in the antidepressant effect of 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative. Research Results in Pharmacology. 2022. Т. 8. № 2. С. 87-94 Nikitina I.L., Gaisina G.G., Samorodov A. V. The mechanism of antidepressant action of a new 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative in tests of neuropharmacological interaction. Research Results in Pharmacology. 2022. Т. 8. № 4. С. 175-183. Nikitina I.L., Gaisina G.G. Neuropharmacological characteristics of antidepressant action of a new 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative. Research Results in Pharmacology. 2021. Т. 7. № 3. С. 63-71. Nikitina I.L., Gaisina G.G., Galimova E.F., Galimov Sh.N., Beeraka N.M.,

				<p>Bulygin K.V., Nikolenko V.N., Aliev G., Mikhaleva L.M., Somasundaram S.G., Kirkland C.E., Avila-Rodriguez M. In vivo antidepressant efficacy of 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative - a preliminary study for novel antidepressant therapy in neurological disorders. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets. 2021. Т. 20. № 10. С. 982-995.</p> <p>7. Халиуллин Ф. А., Никитина И.Л., Клен Е.Э., Мифтахова А.Ф., Макарова Н.Н., Габидуллин Р.А., Гильманова А.Г. Синтез и антидепрессивная активность 4-алкил-5-бром-2,4-дигидро-2-(тиетан-3-ил)-1,2,4-триазол-3-онов. Химико-Фармацевтический Журнал. 2021. Т. 55. № 2. С. 13–19.</p> <p>8. Шабалина Ю.В., Халиуллин Ф.А., Никитина И.Л., Мифтахова А.Ф., Шарафутдинов Р.М. Синтез и антидепрессивная активность 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл. Химико-фармацевтический журнал. 2019. Т. 53. № 11. С. 21-24.</p>
--	--	--	--	---

Согласна 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

Никитина Ирина Леонидовна,
 доктор медицинских наук (14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология), профессор,
 профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Подпись доктора медицинских наук Никитиной И.Л. удостоверяю:
 Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук,
 профессор Мещерякова Светлана Алексеевна

« 04 » марта 2024года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: 8 (347) 272-41-73

E-mail: rectorat@bashgtmu.ru

Официальный сайт: <https://bashgtmu.ru/>



Подпись

Заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ
 Минздрава России
 С.А. Мещерякова

Подпись