

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бобынцева Игоря 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.

Одним из перспективных направлений современной фармакологии и патофизиологии является разработка новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов на основе регуляторных пептидов. Данные молекулы способны самостоятельно выполнять функцию нейротрансмиттеров, адантогенов, цитокинов, модуляторов, реализующих регуляцию многих процессов в организме. Известно, что короткие пептидные последовательности не имеют видоспецифичности, не обладают иммуногенностью и более активны по сравнению с крупными белковыми молекулами. За счет высокого уровня физиологической активности регуляторные пептиды, реализуя свои эффекты на всех уровнях организации организма, участвуют во взаимодействии регуляторных систем организма, в поддержании гомеостаза и организации защитно-приспособительных реакций.

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о важной роли нарушения пептидергической регуляции в развитии целого ряда

патологических процессов. Поэтому коррекция данных состояний путем введения коротких регуляторных пептидных молекул представляется теоретически обоснованным и актуальным, что обусловило создание на основе регуляторных пептидов ряда лекарственных препаратов с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма. Важным свойством данных препаратов отсутствие побочных эффектов, например, аллергия, и низкий потенциал токсичности. Применение средств на основе нейропептидов также дает возможность осуществления более индивидуализированного подхода к лечению.

Подобные работы являются важным этапом доклинических испытаний перспективных для создания лекарственных средств молекул. В связи с вышперечисленным, диссертационное исследование Ясенявской Анны Леонидовны, посвященное применению соединений с плеiotропным действием на основе нейропептидов для фармакологической коррекции стресс-индуцированной патологии, в частности депрессии, актуально и имеет высокую научную и практическую значимость.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации.

Диссертационную работу А.Л. Ясенявской отличает высокий уровень научной новизны полученных результатов. Полученные диссертантом результаты подтверждают целесообразность поиска новых соединений на основе нейропептидов в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированном состоянии, в частности депрессии. Получены данные, подтверждающие способность нейропептидных соединений (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 в тестах поведенческого отчаяния по методу Porsolt, «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Суок-тест», а также восстанавливать показатели

клеточного и гуморального звеньев иммуногенеза, белой крови и фагоцитарной активности нейтрофилов.

Результаты диссертационного исследования позволили выявить новые пептидные молекулы, оказывающие влияние 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 β , IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α , иницирующей каспазы-8 и эффекторной каспазы-3, а также модуляции перекисного окисления липидов и активности супероксиддисмутазы.

Важным результатом данной работы является как установленная роль нейрогенного воспаления – одного из основных субстратов стресс-индуцированного состояния, так и подтвержденная релевантность, валидность и высокая эффективность экспериментальной модели депрессии, вызванной хроническим воздействием межсамцовых конфронтаций.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Работа А.Л. Ясенявской имеет как теоретическую, так и практическую значимость. Диссертангом экспериментальным путем доказаны теоретические положения, обосновывающие перспективность использования нейропептидов в качестве основы для разработки эффективных стресс-протекторов, нейроиммуномодуляторов и потенциально нового класса антидепрессантов.

Полученные в ходе выполнения диссертации данные имеют практическое значение при разработке новых лекарственных средств на основе нейропептидов, а также при целенаправленном синтезе нейропептидных молекул. Результаты исследования расширяют представления о пептидергической регуляции нейроиммунных взаимодействий и патогенетических механизмах развития стресс-

индуцированного депрессивного состояния при определяющей роли в развитии депрессии нейрогенного воспаления.

Практическая значимость данной работы подтверждается в многочисленных публикациях, апробации результатов исследования на научно-практических конференциях, издании учебного пособия, рекомендованного Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки», а также реализацией гранта РФФИ «Нейроиммунофармакологические свойства нейропептидов в условиях экспериментального «социального» стресса».

Результаты диссертационного исследования А.Л. Ясенявской 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, ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт».

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов определяется большим объемом проведенного исследования, осуществленного с использованием соответствующего методологического обеспечения и необходимого анализа. Адекватный дизайн проведенного исследования, корректная статистическая обработка полученных результатов, их четкое представление в виде рисунков, схем и таблиц, а также всесторонний анализ позволяют рассматривать результаты настоящей работы как достоверные, а положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации как обоснованные. Достоверность результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений с точки зрения доказательной медицины. Исследование выполнено с использованием достаточного количества биологических моделей, современных методов и оборудования, адекватных поставленным задачам исследования. Выводы и

положения, выносимые на защиту, весьма аргументированы, вытекают из содержания выполненной работы, отражают поставленные задачи и сформулированы на основании значительного фактического материала. Диссертационное исследование отличают высокий методологический уровень и обоснованный научный подход к изучению проблемы.

Общая оценка содержания и оформления диссертации.

Диссертационная работа А.Л. Ясенявской изложена на 257 страницах машинописного текста, содержит все необходимые разделы и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 4 глав собственных исследований, заключения и обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 384 источника, в том числе 218 отечественных и 166 зарубежных авторов. Диссертация достаточно хорошо иллюстрирована 46 рисунками, 8 схемами и 16 таблицами.

Во введении работы четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» автор с использованием значительного количества литературных источников всесторонне проанализировал современные представления о регуляторных пептидах и их значении. В частности, хорошо описана роль пептидергической системы в регуляции нейроиммунных взаимодействий, представлена подробная информация о нейрогенном воспалении как основе развития стресс-индуцированной патологии, продемонстрирован фармакологический потенциал нейропептидных молекул.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны экспериментальные животные, принципы формирования опытных групп, а также представлены все необходимые характеристики использованных в работе нейропептидов. Также представлено детальное

описание используемых в работе методик, изучаемых параметров и методов статистической обработки.

Результаты собственных исследований изложены с третьей по шестую главах. В третьей главе представлены результаты изучения дозозависимости стресс-протекторного и антидепрессантного эффекта нейропептидов посредством оценки временных показателей периода иммобильности и активного плавания животного в тесте вынужденного плавания и в качестве наиболее эффективной была определена доза 100 мкг/кг, которая использовалась при дальнейшем изучении нейропептидов.

Четвертая глава посвящена изучению нейротропной активности 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. Способность нейропептидов корректировать нарушения психоэмоционального статуса у лабораторных животных в условиях стресс-индуцированной депрессии оценена с помощью тестов «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», поведенческого отчаяния по Porsolt и «Суок-тест». В ходе проведенного эксперимента определена релевантность и валидность модели депрессии, основанной на стрессорном воздействии социального характера.

В пятой главе отражены результаты оценки иммуотропных свойств нейропептидов в условиях стресс-индуцированной депрессии. Установлена способность 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 оказывать корректирующее влияние на спровоцированные стресс-индуцированным состоянием нарушения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также лейкопоза и фагоцитоза.

Шестая глава посвящена выявлению возможных механизмов 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. Посредством определения

уровня кортикотропин-рилизинг гормона, кортикостерона, про- и противовоспалительных цитокинов, нейротрофических и апоптотических факторов, а также биохимических процессов в сыворотке крови, гипоталамусе, в префронтальной коре головного мозга и иммунокомпетентных органах установлено регулирующее действие изучаемых нейропептидов в условиях стресс-индуцированной депрессии.

Отдельная заключительная глава включает обсуждение полученных результатов, где автор обобщает материалы и обосновывает перспективность разработки веществ с плеiotропным действием на основе нейропептидов глипролинового ряда соединений (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 качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии.

Выводы основаны на результатах собственных исследований, сформулированы грамотно и корректно и соответствует поставленной цели и задачам исследования. Завершают диссертацию научно-практические рекомендации и список использованных литературных источников. В разделе «Научно-практические рекомендации» автор обращает внимание, что исследованные нейропептиды глипролинового ряда являются перспективными в качестве основы для разработки эффективных нейроиммуномодуляторов и потенциально нового класса антидепрессантов.

Диссертация написана хорошим литературным языком, основные положения сформулированы четко, структура работы хорошо продумана. Выводы конкретны и вытекают из сути работы. Диссертационная работа характеризуется глубиной и тщательностью выполненного анализа полученных данных.

Содержание автореферата соответствует диссертации и отражает основные результаты, необходимые для представлений об обоснованности выводов.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

Результаты работы достаточно полно представлены в научных изданиях: опубликовано 48 печатных работ в ведущих научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также индексируемых наукометрической базой данных RSCI и международными базами. Публикации отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Замечания

К числу недостатков следует отнести стилистические погрешности, смысловые неточности и сложные по восприятию предложения. Принципиальных замечаний, способных оказать влияние на общую положительную оценку, в работе не имеется. Однако в порядке обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

1. Пусковым фактором развития воспаления является альтерация клеток и тканей. Где локализованы места альтерации при нейрогенном воспалении в условиях использованной в данной работе модели стресса?
2. Какие типы меланокортиновых рецепторов участвуют в реализации эффектов исследованных фрагментов АКТГ?
3. Насколько обосновано использование термина «нейропептиды» по отношению к глипролинам, которые имеют происхождение из соединительной, а не из нервной ткани?

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 экспериментальной и клинической фармакологии, связанной с разработкой эффективных антидепрессантов потенциально нового класса, реализующих свое действие через ингибирование нейрогенного воспаления. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Ясенявской А.Л. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с внесенными дополнениями и изменениями), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой патофизиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор


20.08.24.

Игорь Иванович Бобынцев

Подпись доктора медицинских наук, профессора И.И. Бобынцева заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
доктор биологических наук,
профессор



Ольга Александровна Медведева

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: kurskmed@mail.ru; сайт: kurskmed.com; тел.
+7(4712) 588-137

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 Бобынцеве Игоре Ивановиче по диссертации Ясенявской 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)	Учяная степень, ученое звание специальности, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Бобынцев Игорь Иванович	1964 г.р., РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патофизиологии	доктор медицинских наук, профессор, 03.00.13 - физиология, 14.00.36 - аллергология, иммунология	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ворвуль А.О., Бобынцев И.И., Медведева О.А., Алфимова К.А., Степанова А.В., Яковлев Д.О., Коростелева В.А Анксиолитическая активность аналога АКПГ в условиях хронического иммобилизационного стресса // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22. № S6. С. 83. 2. Коробова В.Н., Ворвуль А.О., Бобынцев И.И. Влияние пептида АКПГ6-9-Pro-Gly-Pro на спектральные показатели variability variability сердечного ритма крыс Вистар в условиях физической нагрузки // Вестник Авиценны. 2023. Т. 25. № 1. С. 71-83. 3. Бобынцев И.И., Медведева О.А., Мухина А.Ю., Ворвуль А.О., Свищева М.В. Пептидергическая коррекция стрессиндуцированных изменений состояния микробиоты и нервной системы: монография. – Курск: Изд-во КГМУ, 2022.- 164 с. 4. Vorvul A.O., Bobytsev I.I., Medvedeva O.A., Mikhina A.Yu., Sviщeva M.V. Peptidergic correction of stress-induced changes in the state of the microbiota and the nervous system: monograph. – Kursk: KGMU, 2022. - 164 p.

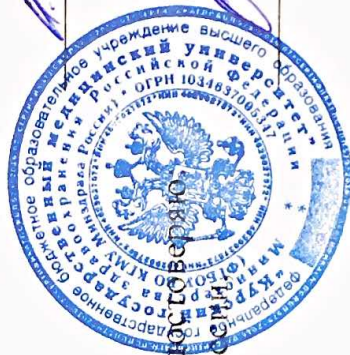
- O.A., Svishecheva M.V., Mukhina A.Yu., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Peptide ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro improves morpho-functional state of gut wall and cytokine profile in rats under chronic restraint stress // *Neuropeptides*- 2022. - Vol. 93. - P. 102-247.
5. Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Svishecheva M.V., Medvedeva O.A., Mukhina A.Yu., Andreeva L.A. The peptide ACTH4-7-PGP corrects behavior and corticosterone levels in rats in chronic stress // *Neuroscience and Behavioral Physiology* - 2022. - Vol. 52, N 4. - P. 574-581.
6. Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Y.E. Azarova Y.E. Effects of ACTH6-9-Pro-Gly-Pro on the levels of pro- and antiinflammatory cytokines in Wistar rats under conditions of chronic restraint stress // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2023. - Vol. 174. N 6. - P. 716-718.
7. Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Y.E. Azarova Y.E., Belykh A.E., Andreeva L.A. Effects of His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro on free-radical oxidation processes in conditions of chronic restraint stress // *Bulletin of Russian state medical university*. - 2021. - N 6. - P. 61-66.
8. Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Mishina E.S., Medvedeva O.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Effects of the ACTH6-9-Pro-Gly-Pro peptide on the morphofunctional state of rat colon under conditions of chronic restraint stress // *Bulletin of Siberian Medicine*. - 2023. - Vol. 22, N 2. - P. 14-20.
9. Dodonova S.A., Bobyntsev I.I., Belykh A.E., Vorvul A.O. ACTH6-9-PGP improves memory consolidation processes in rats. *Research Results in Pharmacology*. - 2021. - Vol. 7. N 1. - P. 27-32.
10. Додонова С.А., Бельх А.Е., Бобынцев И.И. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов:

биосинтез, рецепция, биологические эффекты // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. № 1. – С. 99-108.

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

Бобынцев Игорь Иванович,
доктор медицинских наук (03.00.13 - физиология, 14.00.36 - аллергология, иммунология), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
заведующий кафедрой патофизиологии



И.И.Бобынцев

Подпись доктора медицинских наук, профессора Бобынцева И.И. уполномочиваю
ученый секретарь ученого Совета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
д.б.н., профессор Медведева Ольга Анатольевна

О.А. Медведева

« 28 » февраля 2024 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 305041, Курская область, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Тел.: 8 (4712) 58-81-32

E-mail: kurskmed@mail.ru

Официальный сайт: <https://kurskmed.com/>