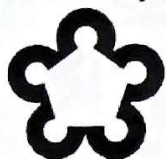


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России)



Профессора Попова ул., д 14, лит А
вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров
Санкт-Петербург, 197022
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03
E-mail: rectorat_main@pharmintotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007
ИНН 7813045875, КПП 781301001

21.05.2024 № 33-824

На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук профессор



И.А. Наркевич

« 21 » 05 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Ясенявской Анны Леонидовны «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

Среди большого спектра патологических состояний, депрессия является одним из самых распространенных психических расстройств и ведущей причиной инвалидизации во всем мире. Несмотря на то, что в последние годы был выполнен ряд исследований, расширяющий наши представления об подходах к терапии данного заболевания, проблема еще далека от своего окончательного решения. Фокус современных исследований по фармакоте-

рапии депрессивных расстройств сместился с систем серотонина, норадреналина и ГАМК на другие нейромедиаторы и пути, реализующиеся посредством, например, нейропептидов. Нейропептиды представляют перспективную развивающуюся область для лечения депрессивных расстройств в связи с их регуляторной способностью, природным происхождением, возможностью использования в малых дозах, отсутствием побочных реакций и т.д. Следует отметить, что наряду с вышеперечисленными достоинствами нейропептидных молекул на сегодняшний день еще не определены четкие терапевтические мишени в лечении депрессивных расстройств, что и определяет актуальность диссертационного исследования Ясенявской А.Л. 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 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. Поиск и разработка новых эффективных лекарственных средств с комбинированным антидепрессантным и нейроиммунотензивным действием на основе нейропептидных молекул на сегодняшний день в эпоху социальной и экономической нестабильности представляется очень востребованным и перспективным.

Актуальность научной проблемы, представленной в диссертационной работе Ясенявской А.Л., подтверждается утвержденной на 2021 – 2030 годы программой фундаментальных научных исследований в Российской Федерации, направленной на получение новых знаний о законах развития природы, общества, человека, способствующих устойчивому научно-технологическому и социально-экономическому развитию, укреплению национальной безопасности Российской Федерации (3.2.1.2. Изучение механизмов психоэмоционального стресса и устойчивости к нему; 3.2.4.11. Поиск

новых молекулярных мишеней фармакологической регуляции патологических процессов).

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

В результате проведенных исследований А.Л. Ясенявской впервые доказано, что нейропептидные соединения 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 способны восстанавливать параметры клеточного и гуморального звеньев иммуногенеза, показатели белой крови и параметры фагоцитарной активности нейтрофилов. В ряду новых нейропептидных субстанций глипролинового ряда определены соединения-лидеры (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro) с высокой фармакологической активностью. Впервые установлено регулирующее влияние 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 на функционирование гипоталамо-гипофизарной оси и процессы нейrogenного воспаления в условиях стресс-индуцированной депрессии посредством восстановления уровня кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона, нейротрофических факторов, про- и противовоспалительных цитокинов, апоптотических факторов, а также модуляции перекисного окисления липидов и активности супероксиддисмутазы.

Полученные данные, позволяющие рассматривать нейропептидные соединения в качестве основы для разработки эффективных нейроиммунотуляторов и потенциально нового класса антидепрессантов, следует считать новыми, имеющими важное теоретическое и практическое значение для фармакологии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Диссертационное исследование А.Л. Ясенявской имеет важное научное и практическое значение. Несомненным преимуществом является то, что данная работа, выполненная в рамках творческого сотрудничества между

Национальным исследовательским центром «Курчатовский институт» и Астраханским государственным медицинским университетом, носит «идеологический» характер, актуализируя развитие новых научных направлений экспериментальной и клинической фармакологии и физиологии, а также выделение новой группы препаратов «Нейроиммуномодуляторы».

Результаты проведенных автором исследований позволяют расширить наши представления о фармакологической активности нейропептидных соединений и убедительно показывают перспективность новых веществ для дальнейшей разработки с целью создания на их основе препаратов с нейроиммуномодулирующим действием. Полученные данные о выявленной нейроиммунотропной активности нейропептидов глипролинового ряда рекомендуется использовать как в качестве основы для разработки эффективных нейроиммуномодуляторов и потенциально нового класса антидепрессантов, так и при целенаправленном синтезе нейропептидных молекул.

Используемые алгоритмы комплексной оценки нейроиммуномодулирующих свойств фармакологических веществ, отраженные в структуре диссертационного исследования, рекомендуется применять при проведении доклинических исследований новых соединений, а также зарегистрированных средств с целью расширения их спектра активности.

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс по учебным дисциплинам медико-биологического профиля 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», что подтверждается, наряду с актами внедрения, изданным учебным пособием, рекомендованным Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки».

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Научные положения, представленные в диссертационном исследовании Ясенявской Анны Леонидовны, обоснованы большим объемом исследований на достаточном количестве экспериментальных животных. Объектом исследования являются синтезированные нейропептидные соединения. Диссертантом использованы современные методы и подходы, соответствующие поставленным цели и задачам исследования. Полученные результаты статистически обработаны, имеют высокую достоверность и представлены в 4 главах собственных исследований. Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется комплексным подходом. Количество наблюдений достаточно для обобщения результатов и получения выводов, которые логически обоснованы и убедительны.

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

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа написана по классическому плану, включающему традиционные разделы: введение, обзор литературы, главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, научно-практические рекомендации и список цитируемой литературы. Аналитический обзор литературы оставляет хорошее впечатление. Проанализировав большое количество (384 первоисточников, из них 218 отечественных и 166 зарубежных авторов) публикаций по изучаемому вопросу, автор достаточно полно охарактеризовал текущее состояние проблемы, четко обозначив наиболее перспективные направления в развитии фармакологии и физиологии. 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.

Обзор литературы состоит из 3-х разделов. В обзоре литературы представлены данные, отражающие современную концепцию нейрогенного воспаления как основы развития стресс-индуцированной депрессии, роль пептидергической системы в регуляции нейроиммунных взаимодействий, а также огромный фармакологический потенциал нейропептидов.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приведена концепция планирования исследований, позволяющая достичь поставленной цели – выполнить комплексную оценку нейроиммунотропных свойств нейропептидных соединений и обосновать перспективность разработки веществ с плейотропным действием на их основе в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии. Глава хорошо структурирована, внутренняя логика ее построения демонстрирует последовательную методологически обоснованную идеологию выполненных экспериментов, позволяющих получить объективные данные. Используемые в ходе реализации данной диссертационной работы методы заслуживают высокой оценки.

Материалы собственных исследований изложены в главах 3, 4, 5, 6.

В третьей главе получены данные в результате проведенной оценки дозозависимого стресс-протекторного и антидепрессантного эффекта нейропептидов. Определена доза для дальнейшего изучения нейропептидных соединений в условиях стресс-индуцированной депрессии.

Четвертая глава посвящена определению нейромодулирующей активности нейропептидов в условиях стресс-индуцированной депрессии. проявляющейся их способностью корригировать нарушения психоэмоционального статуса у лабораторных животных в условиях экспериментально моделиро-

ванной депрессии. С помощью выбранных тестов «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Вынужденное плавание» и «Суок-тест» определена релевантность, валидность и высокая продуктивность экспериментальной модели депрессии в виде стрессогенного воздействия социального характера, а также установлена способность нейропептидов корректировать нарушения психоэмоционального статуса у лабораторных животных в условиях стресс-индуцированной депрессии.

В пятой главе отражены результаты оценки иммуностропных 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 в отношении нарушений со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета, лейкопоэза и фагоцитоза.

В шестой главе изучены нейропептидные соединения-лидеры Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Gly-Pro с целью определения возможных механизмов их нейроиммуномодулирующего действия 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. Следует отметить, что для удобства чтения имело бы смысл приводить названия пептидов не по составу, а под условными шифрами.

Полученные результаты обстоятельно, с широким привлечением современных данных, обсуждаются в следующей главе и работа завершается заключением, в котором обозначены перспективы разработки веществ с плейотропным действием на основе нейропептидов глипролинового ряда в

качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии.

Работа написана хорошим научным языком, однако следует отметить опечатки, встречающиеся в тексте. Все сведения, приводимые автором, аргументированы и свидетельствуют о высокой научной подготовке.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы и органично следуют из материалов диссертационного исследования и свидетельствуют о достижении цели работы.

Автореферат полностью отражает все основные положения, этапы и результаты диссертационного исследования.

Материалы диссертационной работы отражены 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». Результаты исследования и основные положения диссертационной работы были представлены на научных конференциях.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя в исследовании состоит в непосредственном участии планирования научной работы, формулировки цели, задач исследования, определение методологии, общей концепции и дизайна диссертационного исследования. Автором проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, разработана концепция и дизайн исследования. Предложенные автором новые подходы аргументированы и базируются на современных научных представлениях.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований могут быть полезны для научно-исследовательских разработок в интересах изыскания новых высокоэффективных и безопасных нейротропных средств. Материалы работы также могут быть включены в курсы лекций по фармакологии.

Вопросы и замечания

Диссертационная работа написана в соответствии с требованиями ВАК и соответствует паспорту заявленной научной специальности. Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет, за исключением нескольких мелких, указанных выше.

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Почему автор ограничился только попарными сравнениями и, учитывая множество экспериментальных групп с контролем, не использовал апостериорное сравнение по Даннету?
2. Насколько можно говорить о различиях в выраженности корригирующего действия нейропептидов на психоэмоциональный статус крыс в условиях стресс-индуцированной депрессии (рис.21, рис.27), учитывая, что сравнение делалось только с контролем?
3. Насколько специфичным можно считать действие изученных нейропептидов, учитывая, что все они дают качественно и количественно очень схожие эффекты?

Все приведенные вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

Заключение

Диссертационная работа Ясенявской Анны Леонидовны на тему «Нейропептидная коррекция стресс-индуцированной депрессии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы современной фармакологии – разработка по-

тенциально нового класса антидепрессантов на основе нейропептидных соединений глипролинового ряда.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных, научной и 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», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями и дополнениями), а её автор Ясенявская Анна Леонидовна достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и обсужден на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России 16 мая 2024 года, протокол № 7.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

С.В.Оковитый

«20» мая 2024 г.

197022, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14 литера А., ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, тел.: 8 (812) 499-39-00, <https://spcru.ru>; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com.

Подпись руки Оковитый С.В.
удостоверяю 20.05.2024
Начальник отдела документации И.Е. Павлов Павлов И.Е.
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России



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 О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ

Ясенявской Анны Леонидовны по теме:

«Нейропептидная коррекция стресс-индуцированной депрессии»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

| | |
|--|---|
| Полное и сокращенное название ведущей организации | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. |
| Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание | Наркевич Игорь Анатольевич, доктор фармацевтических наук, профессор |
| Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации | Оковитый Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, (14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России |
| Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций) | 1. Чистякова Е.Ю., Лисицкий Д.С., Оковитый С.В. Влияние производных диметиламиноэтанола на двигательную и исследовательскую активность мышей в тесте «Открытое поле». <i>Experimental and Clinical Pharmacology</i> . 2023. Т. 86. № 11s. С. 157a. 2. Шишкова В.Н., Приходько В.А., Оковитый С.В. Выбор современного нейропротекторного препарата как базовая стратегия в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. <i>Медицинский совет</i> . 2023. Т. 17. № 10. С. 41-49. 3. Белякова Н.А., Бонитенко Е.Ю., Носов А.В., Лисицкий Д.С., Горбунова Л.В. Влияние |

| | |
|--|--|
| | <p>длительного применения морфина гидрохлорида и последующего введения нейропептидов материнским особям до беременности на развитие потомства в постнатальном периоде. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2021. Т. 22. С. 1-20.</p> <p>4. Шустов Е.Б., Ивкин Д.Ю., Ивкина А.С., Ким А.Е., Люблинский С.Л., Нестеров М.С. Поиск оптимального профиля масс нейропептидов для реализации антигипоксического и активирующего действия. Формулы фармации. 2020. Т. 2. № 4. С. 72-81.</p> <p>5. Янкелевич И.А., Филатенкова Т.А., Шустов М.В. Влияние хронического эмоционально-физического стресса на показатели нейроэндокринной и иммунной систем. Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19. № 1. С. 85-90.</p> |
|--|--|

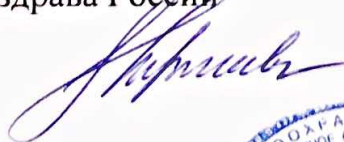
Адрес ведущей организации

| | |
|---------|---|
| Индекс | 197022 |
| Город | Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров |
| Улица | Профессора Попова |
| Дом | 14 литера А |
| Телефон | (812) 499 39 00 |
| e-mail | rectorat.main@pharminnotech.com |

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ректор ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России
профессор

И.А. Наркевич



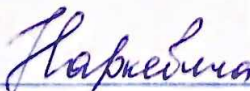
12 марта 2024 г.

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России



12.03.2024

Павлов И.Е.

