

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.02.005.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ЯСЕНЯВСКОЙ АННЫ ЛЕОНИДОВНЫ

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 21.06.2024, протокол №19

О присуждении Ясенявской Анне Леонидовне, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Нейропептидная коррекция стресс-индуцированной депрессии» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 15.03.2024, протокол №4 диссертационным советом 21.2.005.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России), 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, (совет утвержден приказом № 714/нк, от 02.11.2012, на период действия номенклатуры специальностей научных работников).

Соискатель Ясенявская Анна Леонидовна, 1980 года рождения. В 2003 году с отличием окончила Астраханскую государственную медицинскую академию по специальности «Педиатрия». В период с 2003 г. по 2004 г. проходила обучение в интернатуре по специальности «Педиатрия». С 2004 по 2007 год проходил обучение в аспирантуре на кафедре физиологии и анатомии человека и животных ГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет». В 2013 году успешно защищена диссертационная работа «Нейроиммуноэндокринные эффекты антиоксидантов при стресс-индуцированных состояниях» с присвоением ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология (Приказ от 29.09.2014г. № 536/нк-4).

В 2005 году Ясенявская Анна Леонидовна принята на должность ассистента кафедры патологической физиологии Астраханской государственной медицинской академии. С 2011 по 2015 гг. работала ассистентом с дальнейшим переводом на должность доцента кафедры медицинской биологии Астраханского ГМУ. С 2013 по 2017 гг. - помощник декана Факультета иностранных студентов Астраханского ГМУ. С 2015 года по настоящее время является доцентом кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханского ГМУ, а также с 2020 года по настоящее время является руководителем Научно-исследовательского центра Астраханского ГМУ.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Научный консультант: Самоутруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии;

Научный консультант: Мясоедов Николай Федорович, академик РАН, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», ведущий научный сотрудник, начальник лаборатории молекулярной фармакологии пептидов Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий.

Официальные оппоненты:

Ковалев Георгий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», главный научный сотрудник лаборатории фармакологии психических заболеваний

Никитина Ирина Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармакологии

Бобынцев Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патофизиологии

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанным доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Оковитым Сергеем Владимировичем, отмечает, что диссертация Ясенянской Анны Леонидовны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – разработка потенциально нового класса антидепрессантов на основе нейропептидных соединений глипролинового ряда, имеющих существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии. Соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства России от 24.09.2013г., №842, предъявляемым к диссертациям, а ее автор Ясенянская Анна Леонидовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки). Отзыв утвержден, подписан Ректором федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.фарм.н., профессором Игорем Анатольевичем Наркевич и завизирован гербовой печатью учреждения.

Соискатель имеет 175 опубликованные работы. По теме диссертации опубликовано 48 печатных работ, из них 29 в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Экспериментальное обоснование применение Семакса как модулятора иммунного ответа на модели «социального» стресса / М.А. Самотруева, А.Л. Ясенявская, В.Х. Мурталиева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – № 12. – С.718-723.[Experimental substantiation of application of semax as a modulator of immune reaction on the model of "social" stress / M.A. Samotrueva, A.L. Yasenyavskaya, V.K. Murtalieva [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2019. – Т. 166. № 6. – С. 754-758].
2. Глипролины как модуляторы иммунореактивности в условиях «социального» стресса / М.А. Самотруева, А.Л. Ясенявская, О.А. Башкина [и др.] // Фармация и фармакология. – 2019. – № 4. – С. 224-230.
3. The influence of selank on the level of cytokines under the conditions of "social" stress / A.L. Yasenyavskaya, A.A. Tsibizova, L.A. Andreeva [et al.] // Curr Rev Clin Exp Pharmacol. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 162-167.
4. Влияние глипролинов на уровень апоптотических и нейротрофических факторов в условиях "социального" стресса / А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева [и др.] // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9. № 6. – С. 485-494.
5. The experimental study of the immunomodulating action of Semax and Selank on the model of „social” stress / A.L. Yasenyavskaya, M.A. Samotrueva, N.F. Myasoedov, L.A. Andreeva // European Pharmaceutical Journal. – 2022. – Vol. 69 № 1. – P. 54-60.
6. Влияние нейропептидов семейства меланокортинов на уровень апоптотических и нейротрофических факторов в условиях "социального" стресса / А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2022. – Т. 8. № 3. – С. 398-411.
7. Influence of semax on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in conditions of "social" stress / A.L. Yasenyavskaya, M.A. Samotrueva, A.A. Tsibizova [et al.] // Current Drug Therapy. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 28 – 32.
8. Ясенявская, А.Л. Анализ современных концепций нейродегенеративных свойств депрессии / А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова, М.А. Самотруева // Молекулярная медицина. – 2023. – Т. 21. – № 4. – С. 34-39.
9. Влияние семакса на уровень нейротрофических факторов как маркеров тревожно-депрессивного состояния в условиях стресса / В.Х. Мурталиева, А.Л. Ясенявская, Л.А. Андреева [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 3. – С. 3-10.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Бейер Эдуард Владимирович, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук,

Покровский Михаил Владимирович, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор,

Яснецов Виктор Владимирович, ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, заместитель заведующего космической радиобиологии и фармакологии, ГНЦ РФ – ИМБП РАН, доктор медицинских наук,

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор,

Сафроненко Андрей Владимирович, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор,

Слободенюк Елена Владимировна, заведующий кафедрой фармации и фармакологии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор биологических наук, профессор,

Сычев Дмитрий Алексеевич, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ,

Виноградова Ирина Анатольевна, заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации Медицинского института им. Профессора А.П. Зильбера ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», доктор медицинских наук, профессор,

Конорев Марат Русланович, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор,

Венгеровский Александр Исаакович, профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы России,

Сидоров Александр Вячеславович, заведующий кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент,

Ураков Александр Ливиевич, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н., профессор,

Звартау Эдвин Эдуардович, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова» Минздрава России, д.м.н., профессор.

Отзывы положительные, подтверждают научную и практическую значимость результатов исследования, критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что сотрудники указанных организаций являются высококвалифицированными специалистами в области фармакологии, клинической фармакологии, имеют весомый личный опыт в изучении представленной в диссертационной работе актуальной проблемы, большое количество печатных работ, связанные с темой диссертации соискателя.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная концепция фармакологической коррекции нейроиммунных нарушений в условиях депрессивноподобного состояния посредством регуляторных пептидов глипролинового ряда, что позволяет рассматривать данные соединения в качестве перспективной основы для разработки антидепрессивных средств, механизм действия которых основан на ингибировании нейрогенного воспаления как основного патогенетического субстрата стресс-индуцированной депрессии;

предложена научная гипотеза, согласно которой нейропептидные соединения, являясь непосредственными участниками многочисленных цепных и каскадных процессов посредством наличия нескольких лигандных групп связывания, обладающих разным сродством к отдельным клеточным рецепторам, реализуют плеiotропное действие в условиях стресс-индуцированной депрессии, способствуя в итоге оптимизации психоэмоционального состояния, восстановлению функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, уровня нейротрофических факторов, баланса про- и противовоспалительных цитокинов, а также модуляции интенсивности свободнорадикального окисления;

доказана целесообразность поиска новых соединений на основе нейропептидов глипролинового ряда в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии, путем установления наличия у всех изученных нейропептидных соединений стресс-протекторных, психомодулирующих, нейроиммунотропных свойств, а также регулирующего влияния у наиболее перспективных 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 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и процессы нейрогенного воспаления в условиях стресс-индуцированной депрессии посредством восстановления продукции кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона, нейротрофических факторов BDNF и NGF, про- и противовоспалительных 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;

введены новые представления о перспективности поиска антидепрессивных средств в ряду пептидных соединений глипролиновой структуры, а также о плеiotропном действии данных соединений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

расширены представления о пептидергической регуляции нейроиммунных взаимодействий и патогенетических механизмах развития стресс-индуцированного депрессивного состояния, позволяющих отвести определяющую роль в развитии депрессии нейрогенному воспалению;

подтверждена релевантность, валидность и высокая продуктивность экспериментальной модели депрессии, вызванной стрессогенным воздействием социального характера (межсамцовые конфронтации), дающая возможность получить детальное представление о патогенезе депрессии, необходимого для поиска эффективных средств коррекции.

доказаны в эксперименте теоретические положения, обосновывающие перспективность использования нейропептидов 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 качестве основы для разработки эффективных нейроиммуномодуляторов и потенциально нового класса антидепрессантов.

применительно к проблематике диссертации результативно использован принцип формирования эксперимента, основанного на методологии комплексного направленного поэтапного мишень-ориентированного поиска новых нейроиммунотропных средств на основе нейропептидов, позволяющий определить новые активные соединения с благоприятными фармакодинамическими характеристиками;

изложены доказательства развития нейrogenного воспаления при стресс-индуцированной депрессии, а также перспективы дальнейшего применения результатов исследования в разработке эффективных нейроиммуномодуляторов на основе пептидных соединений в качестве потенциально нового класса антидепрессантов и в условиях целенаправленного синтеза нейропептидных молекул;

раскрыты ранее не изученные нейроиммунотропные свойства нейропептидных соединений в условиях стресс-индуцированной депрессии, заключающиеся в способности восстановления уровня кортикотропин-рилизинг гормона и кортикостерона, нейротрофических факторов, про- и противовоспалительных цитокинов, апоптотических факторов, а также биохимических процессов в сыворотке крови, гипоталамусе, в префронтальной коре головного мозга и иммунокомпетентных органах.

изучено регулирующее влияние 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 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и процессы нейrogenного воспаления в условиях стресс-индуцированной депрессии, в основе которого лежит восстановление продукции 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 модуляция перекисного окисления липидов и активности супероксиддисмутазы.

Проведена модернизация подходов, обеспечивающих получение новых результатов по теме диссертации, на основе разработанного алгоритма комплексной оценки нейроиммуномодулирующих свойств фармакологических веществ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: теоретические положения и полученные результаты изучения нейроиммунотропной активности пептидных соединений глипролинового ряда **разработаны и внедрены** в образовательный процесс и научно-исследовательскую работу 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»;

определены направления дальнейшего поиска молекул с антидепрессантной активностью в ряду нейропептидных соединений, механизм действия которых основан на ингибировании нейrogenного воспаления;

создан комплекс практических рекомендаций, определяющих целесообразность более

детального изучения нейропептидных соединений;

представлены новые экспериментальные данные по изучению нейроиммунотропной активности нейропептидов глипролинового ряда (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro, Pro-GlyPro, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Leu, Arg-Pro-Gly-Pro и Lys-Lys-ArgArg-Pro-Gly-Pro), которые целесообразно использовать при целенаправленном синтезе нейропептидных молекул, а также для разработки эффективных нейроиммуномодуляторов в качестве потенциально нового класса антидепрессантов;

обоснована перспективность разработки веществ с плейотропным действием на основе нейропептидов глипролинового ряда в качестве средств фармакологической коррекции нарушений, формирующихся при стресс-индуцированной депрессии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила высокую степень достоверности полученных результатов, которая обеспечивается достаточным количеством наблюдений; использованием современных методических подходов; применением релевантных и информативных методов изучения фармакологической активности новых химических соединений и статистического анализа, адекватных поставленным цели и задачам; воспроизводимостью результатов исследования в разных сериях экспериментов.

Теория диссертационной работы согласуется с литературными данными по теме исследования; **идея базируется** на анализе современных подходов к поиску новых фармакологически активных соединений и взглядов на патогенез депрессивных состояний; **использованы** информативные и современные методики сбора и обработки данных, сравнительный анализ результатов диссертационного исследования с результатами научных работ, схожих по тематике и дизайну исследования.

Использованы наиболее современные и воспроизводимые методы исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Соискателем лично разработаны цели и задачи исследования, самостоятельно проведен аналитический обзор отечественных и зарубежных научных публикаций, осуществлено планирование исследования. Также соискатель разработал методологию поиска новых нейроиммунотропных средств на основе регуляторных пептидов глипролинового ряда и провел компьютерную обработку и отбор соединений. При участии автора подготовлены и опубликованы статьи, основанные на результатах исследования. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

На заседании 21 июня 2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Ясенянской Анне Леонидовне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) за разработку теоретических положений, совокупность которых можно

квалифицировать как научное достижение по разработке эффективных антидепрессантов нового класса в ряду нейропептидов глипролинового ряда, имеющее важное значение для экспериментальной и клинической фармакологии.

При проведении тайного голосования с использованием информационно-коммуникационных технологий, диссертационный совет в количестве зарегистрированных и проголосовавших 22 человек из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель
диссертационного совета 21.2.005.02
академик РАН, д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.005.02
д.м.н., доцент

Проректор по научной деятельности
д.м.н., доцент

21.06.2024



В.И. Петров

О.В. Шаталова

С.В.Поройский