

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени

доктора биологических наук Перегуда Данила Игорьевича на тему:

**«Роль нейротрофического фактора мозга BDNF в механизмах опийной
абстиненции (экспериментальное исследование)»**

по специальности 1.5.24 – «Нейробиология»

Актуальность избранной темы

Согласно эпидемиологическим исследованиям в Российской Федерации опийная зависимость традиционно занимает ведущее место в структуре наркологических заболеваний. Ее течение имеет хронический характер, а терапевтические подходы, используемые в настоящее время, зачастую не позволяют достичь стойкой ремиссии. Несмотря на многочисленные исследования, нейрохимические механизмы формирования зависимости от морфина и развития абстинентных расстройств до настоящего времени не выяснены. В диссертации представлены результаты комплексного исследования механизмов экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) в мозге крыс и его роли в манифестации синдрома отмены морфина у крыс. Поэтому актуальность темы диссертационного исследования Перегуда Данила Игорьевича, направленного на изучение механизмов развития опийной абстиненции, не вызывает сомнений.

Структура и содержание работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, заключения и выводов. Во введении поставлены цели и задачи исследования. Литературный обзор содержит информативные данные о механизмах действия опиатов, основах

функционирования BDNF, взаимодействия NO и BDNF, а также участия BDNF в патогенезе алкогольной зависимости и абстиненции. В работе применен широкий профиль методов, используемых в поведенческих и нейрохимических исследованиях. Методы адекватны поставленным задачам. Результаты многообразны и очень интересны, их описание ясное и полное. Все цели и задачи были выполнены и достигнуты в ходе выполнения исследования. Обсуждение результатов проводится после описания каждого полученного результата. Отдельной главы «Обсуждение» в диссертации нет. В заключении обобщены, полученные в результате выполнения работы, результаты. Представлена рабочая схема взаимодействия нейрохимических систем NO и BDNF при отмене морфина. Выводов всего четыре. Это обобщенные выводы, каждый из которых вытекает из нескольких серий экспериментов.

Новизна полученных результатов, выводов и положений, выносимых на защиту

В результате исследований получены новые данные, согласно которым при отмене морфина у животных со сформированной физической опиоидной зависимостью повышается уровень мРНК BDNF в среднем мозге, фронтальной коре и гиппокампе, а во фронтальной коре повышается и содержание BDNF. При этом установлено, что содержание мРНК BDNF в этих структурах мозга регулируется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а именно путем активации транскрипции с промотора экзона I гена BDNF и внутриклеточного сигнала, опосредованного NO. Таким образом, выявлены потенциальные механизмы увеличения экспрессии BDNF при отмене морфина. Следует заметить, что NO, являясь внутри- и межклеточным вторичным посредником, с одной стороны, вовлечен в механизмы реализации фармакологических эффектов опиатов. А, с другой стороны, в зависимости от концентрации регулирует такие процессы нейропластичности, как долговременная синаптическая

потенциация либо долговременная синаптическая депрессия. Оба эти процесса имеют отношение к формированию памяти, а опосредующие их механизмы во многом напоминают механизмы, ответственные за адаптационные процессы, которые развиваются при длительном употреблении опиатов. Ряд авторов считает, что эти адаптационные процессы на уровне нейрона, синапса и нейрональных систем содержат ключ к пониманию формирования зависимости и возникновения рецидивов заболевания. Доказана и нейромодуляторная функция NO, которая проявляется в способности регулировать синтез и высвобождение как нейротрансмиттеров, так и BDNF.

Представляют интерес полученные в работе оригинальные данные, согласно которым системное введение ингибитора NO-синтазы на фоне субхронической интоксикации морфином предотвращало повышение уровня мРНК BDNF во фронтальной коре, гиппокампе и среднем мозге при отмене морфина, что сопровождалось усилением расстройств, характерных для отмены наркотика. Кроме того, было показано, что однократное введение рекомбинантного BDNF в вентральную область покрышки среднего мозга ослабляло выраженность абстинентных расстройств, а также ослабляло подкрепляющий эффект морфина. На основании этих результатов делается вывод об антиабстинентной активности BDNF и NO. Также установлено, что введение миметика BDNF на фоне чрезмерного потребления алкоголя частично ослабляло проявления ранней алкогольной абстиненции, но не оказывало влияния на мотивацию к потреблению этанола.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленная в работе взаимосвязь BDNF и NO, а также их способность ослаблять проявление абстинентных расстройств, с одной стороны, расширяет представления о механизмах зависимости, а, с другой стороны, указывает на потенциальную возможность фармакологического воздействия на данные системы при терапевтических мероприятиях, направленных на

купирование опиной абстиненции. Предполагается, что это может быть достигнуто путем использования средств, которые напрямую или опосредованно будут повышать уровень BDNF либо активировать синтез NO.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, результатов и выводов

Достоверность результатов, полученных Перегудом Данилом Игорьевичем не вызывает сомнений. Для достижения поставленной цели и решения поставленных задач использованы хорошо зарекомендовавшие себя методы, широко используемые в нейрохимических исследованиях. Полученные результаты надлежащим образом обработаны с использованием адекватных методов статистического анализа. Результаты корректно сопоставлены с данными литературы, что позволило обобщить их в виде объективных и обоснованных выводов, которые подтверждают исходную гипотезу.

По теме исследования опубликовано 15 статей в рецензируемых журналах, индексируемых аналитическими базами SCOPUS, WoS и RSCI, а также 3 статьи в журналах из списка ВАК. Публикации соответствуют теме диссертации и отражают ее выводы. Результаты были доложены на российских и международных научных мероприятиях, организованных авторитетными профильными обществами.

Замечания и вопросы по диссертации

1. В автореферате имеются сокращения, расшифровка которых не приводится (например, ВОП, PBS).
2. Некоторые выводы основаны на экспериментах, проведенных на незначительном количестве животных. Так в серии экспериментов по влиянию инъекции BDNF в ВОП на проявление спонтанной отмены морфина в каждой группе было всего по 3-4 крысы. При этом

применялась параметрическая статистика (ANOVA). Возможно, что использование малых выборок приводило в некоторых случаях к отсутствию достоверных различий и заключения приходилось делать на основании недостоверных данных (например, утверждение об ослаблении подкрепляющих свойств морфина при введении BDNF в ВОП).

3. Вопрос к корреляционному анализу. Если концентрации NO были определены ранее в процессе выполнения кандидатской диссертации, как сказано в тексте то, как можно было проводить корреляцию с результатами теста ПКЛ, проведенному в ходе данного исследования?
4. Неплохо было бы добавить исследование острого влияния L-NAME на какой-нибудь эффект морфина (например анальгетический) для сравнения с хроническим совместным введением. Возможно, имеет место влияние L-NAME на связывание морфина с опиоидными рецепторами.

Вышеперечисленные замечания не носят принципиального характера и не снижают научную ценность представленной работы.

Заключение

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.24 – «Нейробиология» по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Перегуд Данил Игорьевич вполне заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.24 – «Нейробиология».

29 сентября 2023

Заведующий лабораторией
физиологии подкрепления ФГБНУ
НИИ нормальной физиологии
имени П.К. Анохина,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН



Судаков Сергей Константинович

Подпись

Подпись Судакова С.К. заверяю



Федеральное государственное* бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8
Телефон: +7(495) 601-22-45
e-mail:

**Шифр и наименование специальности, по которой защищена
диссертация оппонентом: 03.00.13 – Физиология человека и животных**