

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук Маркова Дмитрия Дмитриевича на тему:
«Эффекты N-концевых фрагментов АКТГ в воспалительной модели
депрессии»
по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»

Марков Дмитрий Дмитриевич выполнил поисковое исследование по выявлению антидепрессивных эффектов N-концевых фрагментов АКТГ в воспалительной модели депрессии у крыс. Тема, безусловно, является актуальной. Актуальность определена увеличением частоты встречаемости депрессий, маскированных депрессивных состояний в человеческой популяции. Элементы депрессивных расстройств включены в патологические процессы развития многих витальных заболеваний. Медикаментозные средства для коррекции таких состояний имеют побочные эффекты, терапия занимает длительное время и по разным причинам у многих пациентов депрессия возвращается. Поэтому поиск новых подходов для лечения депрессии и депрессивных состояний является актуальным. Автор рассматривает возможность использования пептидных N-концевых фрагментов АКТГ для лечения депрессии. Пептидные фрагменты меланокортинов, к которым относится АКТГ, обладают широким спектром действия и влияют на тревожность, стресс, воспаление, выработку нейротрофических факторов, обладают нейропротекторными свойствами, влияют на гипоталамо-гипофизарную надпочечниковую ось. Пептиды не обладают побочными токсическими эффектами. Поэтому разработка данной темы является перспективной. В задачи исследования входило установление эффектов предварительного внутрибрюшинного введения α -меланоцитостимулирующего гормона α -МСГ/АКТГ1-13 и фрагмента АКТГ/ α -МСГ4-10 на экспрессию мРНК BDNF, рецепторов к глюкокортикоидам, ключевых провоспалительных факторов в структурах

головного мозга; на уровне активации ГГНС и системного воспаления; а также на поведение животных в воспалительной модели депрессии, вызванной внутрибрюшинной инъекцией липополисахаридов.

В работе использованы современные методы исследования, применены адекватные методы статистической обработки; результаты научных исследований опубликованы в восьми статьях в рецензируемых журналах, представлены на международных и всероссийских конференциях, по результатам которых опубликовано 20 тезисов докладов в сборниках материалов конференций. Эти факты обеспечивают достоверность полученных результатов.

По итогам выполненной работы автором получены интересные результаты, которые можно разделить на две группы: 1. Пептиды увеличивают экспрессию мРНК BDNF, рецепторов к глюкокортикоидам (GR) в гиппокампе крыс, и не влияют на экспрессию большинства провоспалительных факторов в структурах мозга. Эти эффекты не зависят от инъекции липополисахаридов; 2. Пептиды снижают системное воспаление – уменьшают концентрацию TNF- α в сыворотке крови, снижают стресс реакцию - уровень кортикостерона в сыворотке крови у животных с повышенным уровнем этих факторов в крови на фоне инъекции липополисахаридов. Применение пептидов приводило к увеличению двигательной активности и ослабляло ангедонию у животных с системным воспалением. На фоне системного воспаления пептиды увеличивали продукцию простагландин Е синтетазы - mPGES-1 в гиппокампе крыс. Марков Д.Д. выполнил анализ возможных механизмов действия пептидов α -меланоцитостимулирующего гормона α -МСГ/АКТГ1-13 и фрагмента АКТГ/ α -МСГ4-10 в экспериментах с использованием SHU 9119. В результате этих экспериментов получен кандидат на ключевой механизм действия пептидов - МС3R. По полученным результатам, учитывая их новизну, на защиту диссертации вынесены четыре научно обоснованных положения:

- N-концевые фрагменты АКТГ при системном введении стимулируют экспрессию мРНК BDNF в гиппокампе
- N-концевые фрагменты АКТГ влияют на уровень кортикостерона в крови и экспрессию мРНК глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе
- N-концевые фрагменты АКТГ оказывают нейроэндокринные и противовоспалительные эффекты путем активации МСЗР
- N-концевые фрагменты АКТГ оказывают антидепрессантоподобные эффекты, ослабляя ангедонию, вызванную системным воспалением

Автор суммировал результаты в виде итоговой обобщающей схемы «Нейротрофические, нейроэндокринные и противовоспалительные эффекты меланокортинов».

Результаты являются новыми и имеют научное и практическое значение. Важно, что найдена мишень для возможной разработки фармакологических подходов, не только пептидных, к терапии подобных состояний, что делает работу практически значимой. В работе показана взаимосвязь введения N-концевых фрагментов АКТГ и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, выявлен эффект увеличения продукции BDNF и mPGES-1 в гиппокампе крыс. Результаты обобщены и дополняют картину механизмов действия пептидов – фрагментов АКТГ.

Текст диссертации построен классическим образом и изложен на 166 страницах, включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение изложены вместе, выводы и список литературы. Результаты иллюстрированы 28 рисунками, 4 таблицами. Список литературы включает 423 источника, из которых 2 русскоязычных. Цитирование российских школ, работающих в смежных направлениях выше, ссылки даны на англоязычные статьи. Работа написана ясно, лаконично и убедительно. Безусловно, автор профессионально ориентируется в направлениях своего исследования.

При прочтении работы возникли некоторые вопросы, которые хочется обсудить. Вопросы к формированию протокола исследования: 1. Депрессия – длительно формирующееся и длительно протекающее психическое расстройство, сопровождающееся определенными признаками его развития. Ваш протокол исследований укладывается в 24 часа от момента введения пептидов до полного анализа всех факторов, включенных в круг Вашего научного интереса. С чем связана такая длительность протокола исследования? 2. N-концевые фрагменты АКТГ вводили до моделирования воспалительной депрессии, т.е. применяли превентивно, а не в качестве терапевтического агента. Почему был выбран такой протокол введения пептидов? Вопрос к обсуждению модели и результатов исследования: Во время развития системной воспалительной реакции у людей и у животных возникает поведенческий ответ: снижение потребления пищи и воды, нежелание двигаться, как правило, он сопровождается повышением температуры, развитием стресс-ответа и воспалительной реакции. Такой поведенческий ответ можно рассматривать как адаптивный для острого периода заболевания, он экономит ресурс организма и позволяет организму изменить внутренние условия для работы других регуляторных и ферментных каскадов для борьбы с инфекцией и снизить активность ферментных каскадов, работающих в условиях полного здоровья. Нужно ли рассматривать эти реакции как депрессивный ответ?

Вместе с тем, заданные вопросы не влияют на общее впечатление от работы и не умаляют значимости диссертационного исследования, а скорее связаны с искренним интересом к его результатам. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» 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,

