

Заключение диссертационного совета МГУ.015.7
по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Решение диссертационного совета от «04» декабря 2023 г. № 15

О присуждении Перегуду Данилу Игорьевичу, гражданину РФ ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Роль нейротрофического фактора мозга BDNF в механизмах опиоидной абстиненции (экспериментальное исследование)» по специальности 1.5.24 – «Нейробиология» принята к защите диссертационным советом 20 сентября 2023 г., протокол № 4.

Соискатель Перегуд Данил Игорьевич 1979 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Система оксида азота в динамике действия морфина» защитил в 2006 году, в диссертационном совете Д 208.051.01 при ФГБУ «Национальном научном центре наркологии Росздрава».

Соискатель работает старшим научным сотрудником лаборатории биохимии Национального научного центра наркологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России и Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук.

Научный консультант – доктор биологических наук, профессор Гуляева Наталия Валерьевна, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук», заведующая лабораторией функциональной биохимии нервной системы.

Официальные оппоненты:

Левицкая Наталья Григорьевна, доктор биологических наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», старший научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных биологического факультета;

Колик Лариса Геннадьевна, доктор биологических наук профессор РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», главный научный сотрудник лаборатории фармакологической регуляции состояний зависимости;

Судаков Сергей Константинович, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, заведующий лабораторией физиологии подкрепления

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 86 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 18 работ, из них 15 работ опубликованы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых аналитическими базами SCOPUS, WoS, RSCI, определенных пунктом 2.3 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова.

Список публикаций по теме диссертации в рецензируемых журналах входящих в SCOPUS, WoS, RSCI рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ 015.7, по специальности 1.5.24 - «Нейробиология».

1. **Перегуд Д.И.**, Баронец В.Ю., Теребилина Н.Н., Гуляева Н.В. Роль BDNF в нейропластичности при формировании зависимости от алкоголя // Биохимия. – 2023. – Т. 88, № 3. – С. 491-507. (Импакт-фактор = 2.010, РИНЦ 2021) (2,0/1,6)*
2. **Peregud D.**, Kvichansky A., Shirobokova N., Stepanichev M., Gulyaeva N. 7,8-DHF enhances SHH in the hippocampus and striatum during early abstinence but has minor effects on alcohol intake in IA2BC paradigm and abstinence-related anxiety-like behavior in rats // Neuroscience Letters – 2022. – V. 781. – P. 136671. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136671. (Impact factor = 2.5, WoS 2022) (1,4/1,0)*
3. **Peregud D.**, Panchenko L., Gulyaeva N. Chronic morphine intoxication reduces binding of HuD to BDNF long 3'-UTR, while morphine withdrawal stimulates BDNF expression in the frontal cortex of male Wistar rats // International Journal of Neuroscience – 2022. – V. 132, № 3. – P. 283-295. doi: 10.1080/00207454.2020.1809395. (Impact factor = 2.2, WoS 2022) (1,4/1,2)*

4. **Peregud D.**, Stepanichev M., Gulyaeva N. Drinking Pattern in Intermittent Access Two-Bottle-Choice Paradigm in Male Wistar Rats Is Associated with Exon-Specific BDNF Expression in the Hippocampus During Early Abstinence // *Journal of Molecular Neuroscience* – 2021. – V. 71, № 2. – P. 262-275. doi: 10.1007/s12031-020-01645-1. (Impact factor = 3.1, WoS 2022) (1,75/1,4)*
5. **Перегуд Д.И.**, Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. Нейротрофический фактор мозга в действии опиатов: потенциальные механизмы посттранскрипционной регуляции // *Вопросы наркологии.* – 2017. – № 2-3. – С. 128-138. (Импакт-фактор = 0.883, РИНЦ 2021) (1/0,75)*
6. **Перегуд Д.И.**, Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. МикроРНК могут регулировать уровень нейротрофического фактора мозга во фронтальной коре крыс при спонтанной отмене морфина // *Нейрохимия.* – 2016. – Т. 33, № 4. – С. 323-331. (Импакт-фактор = 0.481, РИНЦ 2021) (1,8/1,3)*
7. **Перегуд Д.И.**, Степаничев М.Ю., Лазарева Н.А., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. Влияние однократной инъекции нейротрофического фактора мозга в срединную область покрышки на подкрепляющие свойства морфина // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* – 2016. – Т. 66, № 5. – С. 632-640. (Импакт-фактор = 0.680, РИНЦ 2021) (1,55/1,0)*
8. **Peregud D.I.**, Yakovlev A.A., Stepanichev M.Y., Onufriev M.V., Panchenko L.F., Gulyaeva N.V. Expression of BDNF and TrkB phosphorylation in the rat frontal cortex during morphine withdrawal are NO dependent // *Cellular and Molecular Neurobiology* – 2016. – V. 36, № 6. – P. 839-849. doi: 10.1007/s10571-015-0267-6. (Impact factor = 4.0, WoS 2022) (1,65/0,8)*
9. **Перегуд Д.И.**, Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. Дисбаланс нейротрофического фактора мозга (BDNF) как фактор патогенеза алкогольной зависимости // *Вопросы наркологии.* – 2016. – № 9-10. – С. 29-41. (Импакт-фактор = 0.883, РИНЦ 2021) (1,1/0,75)*
10. **Peregud D.I.**, Panchenko L.F., Gulyaeva N.V. Elevation of BDNF exon I-specific transcripts in the frontal cortex and midbrain of rat during spontaneous morphine withdrawal is accompanied by enhanced pCreb1 occupancy at the corresponding promoter // *Neurochemical Research* – 2015. – V. 40, №1. – P. 130-138. doi: 10.1007/s11064-014-1476-y. (Impact factor = 4.4, WoS 2022) (2,0/1, 5)*
11. **Перегуд Д.И.**, Степаничев М.Ю., Лазарева Н.А., Яковлев А.А., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. Влияние нейротрофического фактора мозга на синдром отмены морфина в эксперименте // *Вопросы наркологии.* – 2013. – № 3. – С. 41-49. (Импакт-фактор = 0.883, РИНЦ 2021) (0,8/0,5)*

12. **Перегуд Д.И.**, Яковлев А.А., Степаничев М.Ю., Онуфриев М.В., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. Роль сигнального каскада NO/цГМФ в формировании опиоидной зависимости // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 3. – С. 3-6. (Импакт-фактор = 0.424, РИНЦ 2021) (0,7/0,4)*
13. **Перегуд Д.И.**, Яковлев А.А., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. Экспрессия мРНК нейротрофинов в отделах головного мозга крыс при спонтанной отмене морфина // Нейрохимия. – 2011. – Т. 28, № 2. – С. 142-148. (Импакт-фактор = 0.481, РИНЦ 2021) (1,0/0,75)*
14. **Перегуд Д.И.**, Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. Нейробиологические основы предрасположенности к развитию опиоидной зависимости // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 3. – С. 179-183. (Импакт-фактор = 0.481, РИНЦ 2021) (0,6/0,4)*
15. **Перегуд Д.И.**, Воронцова О.Н., Яковлев А.А., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В. Изменение тревожности при абстиненции коррелирует с состоянием нитергической системы в гиппокампе крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93, № 4. – С. 357-365. (Импакт-фактор = 0.577, РИНЦ 2021) (1,2/0,7)*

*– Объем в условных печатных листах/вклад автора в условных печатных листах.

На диссертацию и автореферат поступило 10 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался высокой компетентностью в различных областях нейробиологии зависимости от психоактивных веществ: поведенческих аспектов проявления зависимости, а также молекулярных механизмов зависимости, что подтверждается наличием большого числа публикаций по указанной тематике в рецензируемых журналах из международных баз цитирования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований **решена важная научная проблема** установления механизмов экспрессии BDNF в отделах головного мозга крыс при опиоидной абстиненции, а также выявления взаимосвязи NO и BDNF при синдроме отмены морфина.

В работе впервые **доказано**, что отмена морфина сопровождается увеличением экспрессии BDNF в отделах головного мозга крыс; в основе этого лежит активация

транскрипции с промотора экзона I соответствующего гена, а также торможение посттранскрипционной деградации посредством микроРНК. Исследование впервые продемонстрировало, что регион-специфические изменения концентрации метаболитов NO и цГМФ в головном мозге коррелируют с поведенческими проявлениями абстиненции. Впервые установлено, что ингибирование синтеза NO во время субхронической интоксикации предотвращает увеличение уровня BDNF в отделах головного мозга и сопровождается усилением абстинентных расстройств, при этом однократное введение рекомбинантного BDNF в вентральную область покрышки при отмене морфина приводит к снижению выраженности абстиненции. В работе впервые показано, что в отличие от отмены морфина алкогольная абстиненция характеризуется увеличением экспрессии BDNF в гиппокампе за счет транскрипционной регуляции активности промотора экзона VI, при этом направление изменений зависит от паттерна потребления этилового спирта. Более того, как и в случае с отменой морфина, стимуляция рецептора BDNF частично ослабляет проявления алкогольной абстиненции.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что в ходе выполнения работы получены принципиально новые экспериментальные данные, которые впервые позволили предложить модель регуляции BDNF и его роли в реализации опийной абстиненции, а также согласованного взаимодействия с NO при спонтанной отмене морфина в условиях сформированной физической зависимости. Установленная взаимосвязь BDNF и NO, а также способность данных нейрохимических систем ослаблять проявления абстиненции, существенно дополняет и расширяет представления о фундаментальных механизмах зависимости.

Практическое значение полученных соискателем результатов исследования обусловлено тем, что установленные закономерности взаимодействия BDNF и NO открывают возможность фармакологического воздействия на данные системы при терапевтических мероприятиях, направленных на купирование опийной абстиненции. В частности, исходя из того факта, что и NO, и BDNF ослабляют проявления отмены, для дальнейших доклинических исследований можно рекомендовать соединения, которые обладали бы способностью напрямую или опосредованно стимулировать их активность.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат **новые научные результаты** и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Экспрессия BDNF в отделах мозга специфично повышается при опийной абстиненции, при этом изменения происходят на уровне как транскрипционных, так

и посттранскрипционных процессов. Повышение экспрессии BDNF в мозге ослабляет синдром отмены.

2. Проявления абстиненции опосредованы изменениями сигнального каскада NO; NO противодействует опийной абстиненции, в частности, влияя на функционирование системы BDNF.

На заседании 04 декабря 2023 г. диссертационный совет МГУ.015.7 принял решение присудить Перегуду Д.И. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.24 - «Нейробиология», участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 16, против - 1, недействительных бюллетеней - 1.

Председатель
диссертационного совета

А.В. Латанов

Ученый секретарь
диссертационного совета

Б.А. Умарова

04 декабря 2023 г.