

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на соискание ученой степени

доктора биологических наук

Перегуда Данила Игорьевича

на тему:

«Роль нейротрофического фактора мозга BDNF в механизмах опиоидной абстиненции

(экспериментальное исследование)»

по специальности 1.5.24 – «Нейробиология»

Актуальность темы диссертационного исследования Перегуда Данила Игорьевича «Роль нейротрофического фактора мозга BDNF в механизмах опиоидной абстиненции (экспериментальное исследование)» не вызывает сомнений. Длительное применение опиоидов в немедицинских целях приводит к быстрому формированию зависимости с тяжелыми явлениями при отмене (опиоидная абстиненция), а их передозировка может вызвать летальный исход. По данным ВОЗ, в последние годы около 80% смертей, вызванных передозировкой наркотиков, связано именно с употреблением опиоидов. Важность глубокого изучения механизмов опиоидной зависимости связана также с тем, что к обширной группе опиоидов относятся синтетические вещества, широко используемые в медицинских целях в качестве обезболивающих препаратов (морфин, фентанил, трамадол). Таким образом, в настоящее время зависимость от опиоидов является одной из актуальнейших медико-социальных проблем. Исследование Перегуда Данила Игорьевича посвящено изучению механизмов опиоидной абстиненции. Несмотря на то, что клиническая картина абстинентного синдрома при использовании опиоидов хорошо и подробно описана, его нейробиологические основы изучены недостаточно. В частности, до сих пор ведется активный поиск эндогенных веществ, участвующих в адаптивных изменениях нейротрансмиссии при хроническом действии опиоидов и при их отмене. Одной из актуальных задач представляется выяснение роли нейротрофических факторов в механизмах опиоидной абстиненции и, прежде всего, нейротрофического фактора мозга BDNF (brain-derived neurotrophic factor), ставшего объектом исследования Перегуда Д.И.

Важно отметить, что в конце 90-х годов прошлого столетия было показано, что симптоматика опиоидного синдрома отмены связана с дезингибированием норадренергических нейронов стволовых структур мозга, что легло в основу успешного использования агониста $\alpha 2$ -адренорецепторов клонидина в терапии опиоидной абстиненции (Maldonado, 1997). Так как основной кластер норадреналин-экспрессирующих нейронов - locus ceruleus (LC) отличается высоким уровнем экспрессии рецептора BDNF TrkB

(Yamuy et al., 2000), а нок-аутные по гену BDNF мыши демонстрируют менее выраженные изменения норадреналиновой нейротрансмиссии в LC при хроническом введении морфина и ослабление симптомов при его отмене (Akbarian et al., 2002), исследования были сосредоточены, главным образом, на этой области мозга. Данные о роли BDNF в мезокортиколимбических структурах, играющих ключевую роль в механизмах формирования зависимости на всех ее этапах, включая период абстиненции, немногочисленны и весьма противоречивы. Прежде всего, не ясна картина изменений экспрессии BDNF на фоне опиоидной абстиненции в этих областях мозга. В связи с этим, автором была поставлена первая задача исследования - изучить паттерн и механизмы экспрессии BDNF в отделах головного мозга при отмене морфина. Важным представляется полученный в работе факт, что именно на фоне спонтанной отмены морфина, а не острой или субхронической интоксикации наблюдается повышение уровня мРНК BDNF во фронтальной коре, гиппокампе и среднем мозге. Безусловную ценность представляют раскрытые в работе тонкие молекулярные механизмы инициации транскрипции при отмене морфина с промотора экзона I вследствие увеличения связывания транскрипционного фактора CREB с данной регуляторной областью гена. В работе автор рассматривает и другие возможные механизмы повышения уровня мРНК BDNF при отмене морфина, а именно, ослабление микроРНК-опосредованной деградации и взаимодействие нейрон-специфического белка HuD с 3'-некодирующей областью мРНК BDNF.

В разделе работы, посвященной выяснению функциональной роли BDNF в генезе было впервые показано, что введение BDNF в вентральную область покрышки среднего мозга ослабляет поведенческие проявления синдрома отмены морфина, а стимуляция активности BDNF в модели чрезмерного потребления алкоголя частично ослабляет проявления алкогольной абстиненции, не оказывая влияния на сформированную алкогольную мотивацию.

Безусловной заслугой автора представляется анализ возможных механизмов регуляции BDNF при отмене морфина. Опираясь на данные литературы и ранее полученные собственные данные, автор большое внимание в работе уделяет роли внутри- и межклеточного посредника оксида азота (NO), который участвует в механизмах пластичности нервной ткани, в частности, при реализации долговременных эффектов опиатов. Непосредственное участие NO в механизмах опиоидной абстиненции, а также его взаимосвязь с системой BDNF в данных условиях ранее не исследовались. В работе автор выдвигает гипотезу, что системы NO и BDNF могут функционировать согласованно при формировании зависимости от опиатов и в реализации абстинентных расстройств при их отмене. Для проверки этой гипотезы были поставлены и решены следующие задачи:

оценить ассоциацию компонентов сигнального каскада NO с выраженностью отмены морфина и изучить взаимосвязь NO и BDNF при отмене морфина. Полученные данные о взаимодействии систем BDNF и NO при спонтанной отмене морфина представляются важными и перспективными как в теоретическом, так и в практическом смысле.

Большой теоретический (в свете существующих представлений об общности механизмов зависимости от разных психоактивных веществ) и практический интерес представляет сравнительное изучение роли BDNF в манифестации алкогольной и опиоидной абстиненции. Для этого автор сопоставляет результаты, полученные в экспериментальной модели опиоидной абстиненции с особенностями экспрессии BDNF в отделах головного мозга и ролью BDNF при отмене алкоголя. Чрезвычайно интересны выявленные различия этих механизмов в случае опиоидной и алкогольной абстиненции: описанные особенности экспрессии BDNF были специфичны для отмены морфина, тогда как алкогольная абстиненция сопровождалась повышением уровня мРНК BDNF, содержащей экзон VI, в гиппокампе.

Все экспериментальные данные получены автором впервые. Хочется отметить использование автором большого спектра экспериментальных подходов и моделей, адекватных целям и задачам исследования. В работе наряду с грамотно отобранными методиками оценки поведения использованы биохимические и молекулярные методы, позволяющие оценить транскрипционную и посттранскрипционную регуляцию BDNF. Все экспериментальные методики, использованные Перегудом Д.И., являются современными и воспроизводимыми. При обработке и анализе результатов применены адекватные статистические методы. Все представленные в диссертации результаты являются приоритетными. Результаты наглядно иллюстрированы, а в Заключение основные данные суммированы в виде оригинальной схемы, описывающей роль BDNF при отмене морфина.

Степень достоверности и надежность результатов не вызывает сомнений и подтверждается выбором адекватных методических подходов, достаточным количеством повторов, а также грамотной статистической обработкой полученных данных.

Таким образом, в работе получены принципиально новые экспериментальные данные, позволившие автору предложить концептуальную модель регуляции BDNF при отмене морфина и его роли в реализации опиоидной абстиненции. Данное исследование, безусловно, дополняет наши представления о фундаментальных механизмах зависимости. Практическая значимость работы состоит в раскрытии новых потенциальных мишеней для направленной фармакотерапии абстинентных состояний.

Результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных журналах и представлены на многочисленных конференциях.

Можно заключить, что работа Перегуда Данила Игорьевича «Роль нейротрофического фактора мозга BDNF в механизмах опийной абстиненции (экспериментальное исследование)» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение поставленных в ней задач. Судя по автореферату, диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а Перегуд Данил Игорьевич вполне заслуживает присуждения искомой степени.

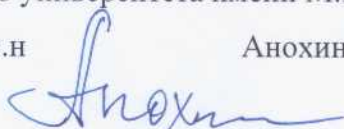
Директор Института

перспективных исследований мозга

Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,

академик РАН, профессор, д.м.н

Анохин Константин Владимирович



30 октября 2023 г.

119192, Москва, Ломоносовский пр., 27, корпус 1, Г-532 – Г-556

+7 (495) 938-25-48

contact@brain.msu.ru

Подпись Анохина К.В. подтверждаю:

Заместитель директора Института перспективных исследований мозга МГУ имени М.В. Ломоносова



В.М. Егикова