

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**

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Маркова Дмитрия Дмитриевича посвящена актуальной проблеме современной психиатрии – поиску новых подходов к лечению депрессии.

На сегодняшний день депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств в всем мире, имеющим тяжелое социально-экономическое бремя. Несмотря на многолетние исследования в этой области, этиология и патофизиология этого заболевания остаются по-прежнему недостаточно изученными, что, в свою очередь, осложняет поиск новых эффективных препаратов для лечения этого заболевания. Известно, что значительная часть (от 30 до 60%) пациентов, страдающих депрессией, являются нон-респондерами, то есть дают неудовлетворительный ответ на применяемые в настоящее время в клинике антидепрессанты. Кроме того, многие из этих препаратов часто обладают существенными негативными побочными эффектами, что накладывает ряд ограничений на их применение. Существенными недостатками классических антидепрессантов также являются необходимость их длительного приема для достижения терапевтического эффекта и повышение риска суицидального поведения на фоне терапии лекарственными препаратами этой группы.

В связи с этим представляется крайне важным разработка новых подходов, направленных на лечение этого распространенного психического расстройства и поиск новых соединений с потенциальной антидепрессивной активностью. Показано, что у части больных депрессией выявляются иммунологические маркеры хронического слабовыраженного нейровоспаления и нарушение регуляции работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Целью работы соискателя явилось исследование эффектов и определение механизмов действия некортикотропных N-концевых фрагментов адренокортикотропного гормона (АКТГ) при их системном введении на экспериментальной воспалительной модели депрессии. Используемое в работе введение экспериментальным животным низких доз бактериального липополисахарида приводит к активации иммунной и нейроэндокринной систем и моделирует в острой форме состояние, характерное для больных депрессией. В связи с этим возможными мишенями для разработки лекарственных препаратов для лечения депрессии могут быть пептидергические системы. В частности, эндогенные пептиды, относящиеся к семейству меланокортинов, проявляют нейропротекторные и нейротрофические свойства, оказывают противовоспалительные эффекты и способны регулировать работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Таким образом, актуальность диссертационного исследования, посвященного изучению антидепрессивных эффектов N-концевых фрагментов АКТГ, не вызывает сомнения.

Научная новизна результатов

В обзоре литературы диссертации автором подробно описаны воспалительная, нейроэндокринная и нейротрофиновая гипотезы патогенеза депрессии, а также обосновано применение бактериального липополисахарида для моделирования у экспериментальных животных депрессоподобного состояния, ассоциированного с воспалением. В

диссертационной работе автор исследовал ранее не описанные в научной литературе молекулярные, биохимические и поведенческие эффекты N-концевых фрагментов АКТГ в воспалительной модели депрессии. С использованием этой экспериментальной модели автором впервые продемонстрирована способность α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ) и фрагмента АКТГ4-10 при периферическом введении ослаблять ангедонию у лабораторных животных. Таким образом, в работе показано, что в условиях системного воспаления N-концевые фрагменты АКТГ проявляют антидепрессантоподобные эффекты. Также впервые показано, что периферическое введение α -МСГ и АКТГ4-10 приводит к увеличению экспрессии мРНК BDNF, глюкокортикоидного рецептора (GR) и микросомальной простагландин-Е-синтетаазы-1 (mPGES-1) в гиппокампе крыс, что позволяет предположить BDNF-зависимый механизм реализации антидепрессивных эффектов исследованных меланокортинов. В работе впервые продемонстрирована способность фрагмента АКТГ4-10 при периферическом введении подавлять системный воспалительный ответ и ослаблять активацию ГНС, что выражается в снижении уровня кортикостерона в крови экспериментальных животных. Использование в работе антагониста/агониста разных типов меланокортиновых рецепторов (SHU 9119) дало возможность автору предполагать, что наблюдаемые эффекты на иммунную и нейроэндокринную системы опосредуются через третий подтип меланокортиновых рецепторов (MC3R).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационной работы Д.Д.Маркова имеют как теоретическую, так и практическую значимость. С одной стороны, они расширяют понимание механизмов действия меланокортинов на иммунную, нервную и нейроэндокринную системы, с другой, – свидетельствуют о наличии у агонистов меланокортиновых рецепторов потенциала в качестве терапевтических средств, направленных на лечение депрессивных состояний.

Эффекты и механизмы действия меланокортинов на активность ГНС остаются практически неизученными. Теоретическая значимость настоящей работы заключается в углублении понимания механизмов осуществления регуляторного влияния меланокортинов на активность ГНС и иммунную систему. Практическая значимость работы, в первую очередь, связана с выявлением антидепрессантно-подобных эффектов N-концевых фрагментов АКТГ. Полученные в работе результаты могут являться основой для дальнейшего изучения применимости N-концевых фрагментов АКТГ и их аналогов в клинической практике для лечения различных патологий с воспалительным и нейроэндокринным компонентами, в том числе, депрессивных расстройств.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений диссертации

Работа Д.Д. Маркова выполнена на высоком научно-методическом уровне, результаты были получены на основе использования современных методов физиологии, биохимии и молекулярной биологии. Научные положения и выводы диссертации логично вытекают из полученных данных и являются полностью обоснованными. Достоверность представленных результатов обеспечивается использованием в экспериментах необходимых контролей и применением методов статистического анализа данных, соответствующих экспериментальному дизайну. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также достоверность результатов работы подтверждены публикациями автора в 8-ми рецензируемых российских и международных журналах. Полученные результаты согласуются с данными мировой научной литературы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности и оформления

Диссертация Маркова Д.Д. построена по традиционной схеме и состоит из введения, в конце которого сформулированы цель и задачи исследования, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения

результатов работы и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 166 страницах, содержит 27 рисунков и 4 таблицы. Список литературы включает 423 источника.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования. Анализ современной литературы позволяет автору обосновать цели и задачи работы, которые заключаются в исследовании эффектов и определении механизмов действия некортикотропных N-концевых фрагментов АКТГ при системном введении в экспериментальной воспалительной модели депрессии.

Обзор литературы написан подробно, грамотным научным языком, включает в себя широкий набор современных данных по изучаемой проблеме. Подразделы посвящены современным представлениям о механизмах развития депрессии. В частности, обсуждаются воспалительная, нейроэндокринная и нейротрофиновая гипотезы депрессии. Особое внимание уделено обоснованию выбора воспалительной модели депрессии с целью формирования депрессивно-подобного состояния. Автор подробно описывает противовоспалительные, нейроэндокринные и нейротрофические эффекты меланокортинов, их влияние на депрессивно-подобное и тревожное поведение, а также роль этих пептидов в мотивационном и гедонистическом поведении.

Для решения поставленных задач диссертантом использован набор современных экспериментальных методов исследования, подробно описанных в разделе «Материалы и методы исследования». В этом разделе подробно охарактеризованы группы экспериментальных животных, исследованные препараты и способ их введения, а также использованная экспериментальная модель, методы оценки поведения животных и методы определения уровня провоспалительных факторов и представленности транскриптов, описаны методы статистической обработки данных.

В работе получен обширный массив приоритетных данных, проведена корректная статистическая обработка результатов, а также представлено последовательное и достаточно полное их обсуждение. В главе «Результаты и их обсуждение» автором приведены итоги собственных экспериментальных исследований, а также проведено сопоставление их с литературными данными. В первой части раздела автор приводит данные по влиянию α -МСГ и АКТГ4-10 на экспрессию мРНК BDNF, GR, медиаторов воспаления. Во второй части обсуждаются результаты эффектов исследуемых пептидов на уровень TNF- α и кортикостерона в сыворотке крови. В заключительной части этого раздела автор приводит данные по влиянию меланокортинов на поведение. В частности, обсуждаются эффекты на двигательную активность, пищевое поведение, гедонистический статус. На основании полученных оригинальных результатов автором высказаны предположения о типе рецепторов, которым принадлежит основная роль в подавлении АКТГ4-10 воспалительного ответа, а также о механизме, посредством которого меланокортины осуществляют регуляцию деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Все статистически значимые различия исследованных параметров проиллюстрированы достаточно полно и наглядно, при отсутствии достоверных различий – приведено описание в тексте.

Текст диссертационной работы Маркова Д.Д. завершает раздел «Заключение», в котором автор обобщает полученные данные, делая акцент на результатах, полученных впервые, а также оценивает фундаментальную и практическую значимость проделанной работы. В заключение на основании проделанной экспериментальной работы автором сделаны обоснованные выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам.

Замечания

При высокой положительной оценке диссертационной работы соискателя можно сделать единственное замечание.

В разделе обзора литературы, посвященном различным гипотезам патогенеза депрессии, в том числе, нейровоспалительной, следовало бы использовать данные не только зарубежных, но и отечественных авторов.

Заключение

При выполнении диссертационного исследования Марковым Д.Д. проделан большой объем экспериментальной работы с использованием широкого спектра современных молекулярно-биологических, биохимических и физиологических методов и получены новые оригинальные данные. Основные положения диссертации опубликованы в 8-ми рецензируемых научных журналах и доложены на 20-ти конференциях. Существенных замечаний по объему и содержанию диссертационной работы и автореферата нет, замечание, указанное в отзыве, носит рекомендательный характер и не умаляет значимости проведенного исследования.

По актуальности, научной новизне и практической значимости 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 согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Таким образом, соискатель Марков Дмитрий Дмитриевич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. - Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, профессор

Изнак Андрей Федорович

12.10.2023г.



Контактные данные:

Должность: заведующий лабораторией нейрофизиологии

Организация: ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

Адрес: Москва, 115522, Каширское шоссе, д.34, ФГБНУ НЦПЗ

Телефон: +7 916 774 7043 (моб), +7 (499) 103 0393 доб.3700 (служ)

E-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена
диссертация: 03.00.13 - Физиология человека и животных

Подпись Изнака А.Ф. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ,
доктор медицинских наук



А.Н. Бархатова