

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Перегуда Данила Игорьевича
на тему: «Роль нейротрофического фактора мозга BDNF в механизмах опиной
абстиненции (экспериментальное исследование)»,
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.24 – «Нейробиология»

Диссертационное исследование Д.И. Перегуда посвящено изучению нейробиологических механизмов синдрома отмены, отражающего развитие физической зависимости при употреблении опиоидов. Опиный абстинентный синдром – тяжелое расстройство, которое проявляется развитием нарушений центральной нервной системы и целого ряда других жизненно важных физиологических систем организма, что при отсутствии своевременной помощи может привести к летальному исходу. У таких пациентов обнаружена повышенная чувствительность к действию стресса. На экспериментальных моделях синдрома отмены у животных выявлены изменения синаптической пластичности и ухудшение выживаемости нейронов. Поиск новых подходов к терапии синдрома отмены сопряжен с выяснением патогенетических механизмов развития этого состояния. Накоплено много данных о нейромедиаторных и нейромодуляторных механизмах формирования опиатной зависимости и абстиненции, однако нейротрофические механизмы и, в частности, роль нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) изучены недостаточно. BDNF, играя ключевую роль в процессах, связанных с пластичностью мозга, может участвовать в механизмах развития опиоидной зависимости и поведенческой адаптации. Диссертант, с учетом данных научной литературы и собственных ранее полученных данных об участии оксида азота (NO) в механизмах нейропластичности в процессах развития опиной зависимости высказал предположение о том, что нейрохимические системы BDNF и NO могут функционировать согласованно при формировании зависимости от опиатов, а также реализации абстинентных расстройств при их отмене. Это предположение было проверено в диссертационном исследовании, целью которого было установление механизмов экспрессии BDNF в отделах головного мозга крыс при опиной абстиненции и выявление взаимосвязи NO и BDNF при синдроме отмены морфина. В связи со сказанным, диссертационная работа Д.И. Перегуда, несомненно, является актуальной.

Исследование отличается выраженной внутренней логикой, эксперименты последовательно ведут к достижению заявленной цели и решению поставленных задач с использованием необходимых современных методов нейробиологии и молекулярной биологии. К числу полученных автором приоритетных данных относится повышение уровней мРНК BDNF во фронтальной коре, гиппокампе и среднем мозге при спонтанной отмене морфина у животных со сформированной опиоидной зависимостью, причем, как показано диссертантом, одним из механизмов повышения уровня мРНК BDNF во фронтальной коре может быть ослабление ее деградации посредством микроРНК. Показано, что транскрипция гена BDNF при отмене морфина инициируется с промотора экзона I. С помощью иммуноблоттинга выявлено увеличение содержания самого транскрипта во фронтальной коре при абстиненции. Получены экспериментальные свидетельства того, что при отмене морфина транскрипционный фактор CREB отчасти обеспечивает экспрессию мРНК BDNF, содержащей экзон I. Важным результатом является тот факт, что обнаруженные особенности экспрессии BDNF специфичны для отмены морфина, поскольку автору в модельных экспериментах удалось показать, что для алкогольной абстиненции характерно повышение уровня мРНК BDNF, содержащей экзон VI, в гиппокампе.

Диссертант показал, что снижение тревожности при отсроченной абстиненции сопровождается повышенным уровнем нитратов и нитритов в гиппокампе и на основании проведенного корреляционного анализа высказал предположение о том, что оксид азота может противодействовать некоторым проявлениям нарушения поведения при абстиненции. На

основании данных, полученных с использованием ингибитора синтеза оксида азота, диссертант приходит к заключению о способности оксида азота ослаблять проявления абстиненции за счет его влияния на экспрессию BDNF на уровне мРНК, а также на созревание белка BDNF и последующей активации рецептора TrkB.

В заключении работы диссертант подтверждает высказанное предположение о возможности согласованного функционирования систем BDNF и NO при формировании зависимости от опиатов и развивает его, используя вновь полученные данные, которые позволяют рассматривать NO-зависимую регуляцию BDNF не как причину абстиненции, но как компенсаторный механизм, противодействующий абстиненции. Отдельного внимания заслуживает обобщающая рабочая схема взаимодействия нейрохимических систем NO и BDNF при отмене морфина, которая может служить триггером для дальнейших исследований нейротрофинов в качестве мишеней при разработке средств диагностики и коррекции опиоидных зависимостей. Результаты работы представляют несомненную теоретическую и практическую ценность.

Автореферат полно отражает результаты проведенного исследования. Полученные данные хорошо иллюстрированы. Выводы соответствуют полученным экспериментальным данным и поставленным задачам. Результаты диссертационного исследования в полной мере представлены публикациями в рейтинговых профильных журналах, входящих в международные базы данных, а также в перечень изданий, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ 015.7 (по специальности «Нейробиология») и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Судя по автореферату, диссертация Д.И. Перегуда «Роль нейротрофического фактора мозга BDNF в механизмах опиоидной абстиненции (экспериментальное исследование)» 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 заслуживает присуждения искомой степени по специальности 1.5.24 – «Нейробиология».

Доктор биологических наук,
главный научный сотрудник лаб. общей патологии нервной системы
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Крупина Наталия Александровна

22 ноября 2023 г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«НИИ общей патологии и патофизиологии»
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8
Тел. раб. +7 (499) 151-17-56
niopp@mail.ru