

ОТЗЫВ

**официального оппонента Насыровой Регины Фаритовны на диссертацию
Межлумяна Армена Гариковича**

**«Исследование антидепрессивных свойств дипептидных миметиков
нейротрофинов NGF и BDNF», представленную на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология,
клиническая фармакология**

Актуальность темы исследования

Депрессия – распространенное психическое расстройство, от которого, по данным ВОЗ, по всему миру страдает порядка 280 млн. человек. Негативные последствия депрессивных расстройств многочисленны и включают в себя как социальные (изоляция от социума, проблемы в выстраивании взаимоотношений, плохая работоспособность), так и медицинские (повышение риска развития болезней сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний, бессонница, тревожные расстройства, анорексия). Тяжелые формы депрессии вызывают у больных суицидальные мысли и могут приводить к самоубийству.

Лечение депрессивных расстройств включает в себя психотерапию, медикаментозное лечение, социальную реабилитацию или комбинацию этих методов. В клинической практике применяются антидепрессанты различных групп: ингибиторы моноаминоксидазы; трициклические антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина / норадреналина / серотонина и норадреналина / норадреналина и дофамина; норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты и др. Несмотря на столь широкое разнообразие групп антидепрессантов, механизм действия большинства из них основан на воздействии на моноаминергические системы мозга. Теоретическое обоснование эффективности данных групп антидепрессантов базируется на моноаминергической гипотезе, согласно которой ведущим звеном механизма развития депрессивных расстройств является истощение моноаминовых нейротрансмиттеров, в частности серотонина, норадреналина и дофамина. Однако данная гипотеза объясняет лишь некоторые биохимические механизмы развития данного психического нарушения.

Научные исследования последних десятилетий связывают патогенез депрессивных расстройств с нарушениями процессов нейрогенеза, синаптогенеза и пластичности мозга, которые, в свою очередь, вызваны дефицитом нейротрофинов, в частности BDNF и NGF, для которых показано наличие антидепрессантоподобной активности. К сожалению, применение самих нейротрофинов в клинической практике ограничивается их нестабильностью и низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. С целью решения данной проблемы в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

были разработаны димерные дипептидные миметики отдельных петель BDNF и NGF, продемонстрировавшие *in vitro* способность активировать молекулярные мишени нативных нейротрофинов и обладающие нейропротекторными свойствами.

Диссертационное исследование Межлумяна А.Г. посвящено изучению антидепрессивных свойств дипептидных миметиков BDNF и NGF и его актуальность, в связи с вышеизложенным, не вызывает сомнений.

Научная новизна

Автором впервые проведено исследование антидепрессивной активности димерных дипептидных миметиков BDNF и NGF.

Первый этап работы включал сравнительное исследование миметиков в тесте вынужденного плавания на мышах при однократном и субхроническом введении с целью выбора наиболее активного соединения. Было установлено, что при остром введении активностью обладает только миметик 4-й петли BDNF ГСБ-106 (0,1 мг/кг в/б), для которого *in vitro* была показана активация TrkB и трех связанных с ним сигнальных каскада. При субхроническом введении антидепрессантоподобные свойства проявляли все миметики NGF и BDNF, которые *in vitro* активировали PI3K/AKT сигнальный путь. В качестве наиболее активного соединения был выбран миметик BDNF ГСБ-106.

На втором этапе были впервые выявлены антидепрессивные свойства ГСБ-106 на моделях депрессивноподобного состояния на мышах. Установлено, что при однократном введении ГСБ-106 в лекарственной форме (0,1 мг/кг п/о) активен на модели 10-дневного социального стресса, а в условиях 28-дневного стресса антидепрессивная активность миметика, сопровождаемая увеличением уровней маркеров синаптогенеза и нейрогенеза, проявляется только при хроническом введении. Впервые было установлено, что ГСБ-106 при однократном введении (0,5 мг/кг п/о) оказывает антидепрессивное действие на модели депрессивноподобного состояния, вызвано введением индуктора воспаления – липополисахарида.

На третьем этапе впервые *in vivo* была установлена зависимость антидепрессантоподобного действия ГСБ-106 от активации TrkB и пострецепторных сигнальных путей PI3K/AKT, MAPK/ERK и PLC γ .

Научно-практическая значимость

Полученные Межлумяном А.Г. результаты имеют теоретическое и практическое значение. Эти данные вносят вклад в теоретическую базу нейротрофиновой гипотезы депрессивных расстройств и позволяют разработать новые методы фармакотерапии нарушений пластичности мозга, имеющих место при депрессивных расстройствах.

Установленная в разных моделях антидепрессивная активность ГСБ-106 свидетельствует о перспективе его дальнейшего более глубокого доклинического и клинического изучения в качестве потенциального антидепрессанта с новым механизмом действия.

Степень обоснованности и достоверности выводов и основных положений диссертации

Диссертация содержит достаточный объем надлежащим образом спланированных исследований с применением широко распространенных валидированных экспериментальных моделей и тестов. Анализ полученных экспериментальных данных детальный, а выводы и положения диссертации обоснованы и аргументированы.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением современных и адекватных методов математической статистики, в связи с чем достоверность полученных результатов и сделанных выводов не вызывает сомнений.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 144 страницах компьютерного текста и включает введение, главу с обзором литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу с описанием результатов собственных исследований и их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, благодарности и список литературы (34 отечественных и 204 зарубежных источника). Работа иллюстрирована 24 рисунками и содержит 18 таблиц.

Введение включает обоснование актуальности выбранной темы, описание степени ее разработанности, сформулированные цель и задачи исследования, описание научной новизны и научно-практической значимости работы, а также основные положения, выносимые на защиту. Кроме того, во введении перечислены мероприятия, на которых были представлены результаты исследования и представлен перечень публикаций с основными результатами диссертационной работы.

В литературном обзоре автором собраны и проанализированы данные о патогенезе депрессивных расстройств, в частности описаны основные симптомы депрессии, изложены и разобраны основные гипотезы депрессивных расстройств, наиболее часто обсуждаемые научным сообществом. Обзор литературы также содержит описание основных лекарственных средств, применяемых в терапии депрессии, а именно различных групп классических антидепрессантов и кетамина, применяемого в настоящее время в форме назального спрея в США. Кроме того, автором упомянуты и описаны перспективные фармакологически активные вещества, для которых показано наличие антидепрессивной активности, такие как тетрапептидрапастинел, агонист TrkB рецептора 7,8-дигидроксифлавонон и дипептидные миметики нейротрофинов, являющиеся объектами исследования в настоящей диссертационной работе. Содержание литературного обзора логически связано с экспериментальными задачами, решаемыми в диссертации.

В главе «Материалы и методы» представлено описание исследуемых соединений, препарата сравнения, растворителей и прочих материалов, используемых в ходе проведения исследования, а также детально описаны

применяемые в работе методы оценки антидепрессивной активности на мышах, в частности модели депрессивноподобного состояния и поведенческие тесты, описано проведение вестерн-блот анализа.

Глава «Результаты и обсуждение» содержит данные о наличии антидепрессантоподобной активности в ряду миметиков NGF и BDNF при однократном введении только у миметика 4-й петли BDNF ГСБ-106, выбранного в качестве соединения-лидера. Описано наличие активности у ГСБ-106 на моделях депрессивноподобного состояния, вызванного социальным стрессом или введением индуктора воспаления – липополисахарида, при этом хроническое введение миметика на фоне 28-дневного социального стресса оказывало не только антидепрессивное действие, но и способствовало восстановлению сниженных уровней синаптофизина, BDNF, CREB и pCREB. Описана выявленная в ходе фармакологического ингибиторного анализа зависимость антидепрессантоподобной активности ГСБ-106 от активации TrkB рецептора и трех основных ассоциированных с ним сигнальных каскада. Помимо собственно представления результатов в главе подведены общие итоги исследования, обобщены основные положения диссертации. Результаты исследования проанализированы и сопоставлены с литературными данными.

Заключение и выводы непосредственно вытекают из поставленных задач и полученных данных. Результаты работы строго аргументированы и обоснованы, соответствуют цели исследования и положениям, выносимым на защиту.

Автореферат передает основные положения диссертационной работы и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11.

Результаты исследований опубликованы в 11 печатных работах, в т.ч. 5 статьях в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 статье в журнале, индексируемом в РИНЦ, 1 главе в коллективной монографии и 4 тезисах.

Критические замечания и вопросы по диссертации

1. На чем основан выбор поведенческих тестов и моделей депрессивноподобного состояния, использованных в диссертационной работе?
2. Установлены ли для ГСБ-106 какие-либо механизмы действия, аналогичные таковым у классических антидепрессантов?
3. Отмечены ли у ГСБ-106 помимо антидепрессивного другие психотропные эффекты?
4. В настоящее время показано, что антидепрессанты обладают анальгетическим эффектом и нашли место в терапии головной боли напряжения. Установлены ли для ГСБ-106 анальгетические свойства?

Заключение

Диссертационная работа Межлумяна Армена Гариковича «Исследование антидепрессивных свойств дипептидных миметиков нейротрофинов NGF и BDNF» является завершенной и самостоятельной научно-квалификационной работой,

выполненной по актуальной теме, содержащей решение научной задачи характеристики антидепрессивных свойств миметиков нейротрофинов, имеющей весомое значение как для экспериментальной, так и для клинической фармакологии. Актуальность темы диссертации, объем выполненных исследований, новизна полученных результатов, их значимость и публикации соответствуют требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 11.09.2021). Автор диссертационной работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник, руководитель института персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева (ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России), доктор медицинских наук

Насырова Регина Фаритовна

«21» марта 2022 г.

Санкт-Петербург, 192019, ул. Бехтерева, 3; тел.: +7 (812) 670-02-20, добавочный 7813; e-mail: reginaf@bekhterev.ru, nreginaf77@gmail.com

Подпись д.м.н. Насыровой Р.Ф. заверяю

Ученый секретарь НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева,
кандидат медицинских наук

Сорокин Михаил Юрьевич

МП

