

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
доктор биологических наук, профессор РАН



Ребриков Денис Владимирович

«10» марта 2022 года

Отзыв

ведущей организации – Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) о научно-практической ценности диссертационной работы Межлумяна Армена Гариковича «Исследование антидепрессивных свойств дипептидных миметиков нейротрофинов NGF и BDNF», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность. Диссертационная работа Межлумяна Армена Гариковича посвящена актуальной задаче – исследованию антидепрессивных свойств дипептидных миметиков нейротрофинов. Количество пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, постоянно растет во всем мире. Большинство применяемых в клинической практике антидепрессантов (ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и др.) влияет на уровень моноаминов в центральной нервной системе, для достижения терапевтического эффекта требуется длительный прием препаратов. Кроме того, существующие антидепрессанты эффективны не более, чем в 60% случаев и обладают целым рядом побочных эффектов, в числе которых головная боль, бессонница, анорексия, нарушения функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диспепсия).

Научным сообществом активно осуществляется поиск и разработка антидепрессантов, лишенных вышеописанных недостатков и обладающих принципиально иным механизмом действия. Исследования патогенеза депрессивных расстройств показали, что заболевание связано с нарушениями нейропластичности, синаптической пластичности, нейрогенеза и синаптогенеза. Ключевую роль в данных процессах играют

нейротрофины, в частности BDNF и NGF. Литературные данные свидетельствуют о наличии у данных нейротрофинов собственного антидепрессивного эффекта, однако их применение в клинической практике ограничивается нестабильностью в биологических жидкостях и низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Одним из путей преодоления данных ограничений является создание низкомолекулярных миметиков нейротрофинов, обладающих высокой активностью, но лишенных неудовлетворительных фармакокинетических свойств. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» сконструированы и синтезированы димерные дипептидные миметики BDNF и NGF, для которых была показана способность активировать рецепторы нейротрофинов и наличие нейропротекторных свойств. Диссертационное исследование А.Г. Межлумяна посвящено изучению антидепрессивных свойств данных миметиков.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

А.Г. Межлумяном было впервые проведено сравнительное исследование антидепрессивных свойств миметиков отдельных петель BDNF и NGF. Среди изученных соединений выявлено наиболее активное – миметик 4-й петли BDNF ГСБ-106. Впервые комплексно изучено его антидепрессивное действие на двух моделях депрессивноподобного состояния у мышей: вызванного социальным стрессом и вызванного введением индуктора воспаления – липополисахарида. Впервые установлена зависимость антидепрессантоподобного эффекта ГСБ-106 от активации TrkB рецептора и трех основных ассоциированных с ним пострецепторных сигнальных каскадов. Показано, что блокада рецептора или ингибирование соответствующих киназ (PI3K, MEK1/2 или PLC γ) предотвращает антидепрессантоподобное действие ГСБ-106.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, также отражают новизну проведенных исследований.

Научно-практическая значимость полученных результатов.

Результаты исследований, проведенных автором диссертации, открывают перспективу дальнейшего исследования и разработки дипептидного миметика 4-й петли BDNF ГСБ-106 в качестве потенциального средства для лечения депрессии. Использованные дозы, схемы введения и дизайны экспериментов могут послужить основой для планирования будущего доклинического исследования ГСБ-106 с целью формирования модуля 4 регистрационного досье и последующей его регистрации в качестве лекарственного препарата.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений
не вызывает сомнений. Выбор современных методов исследования, надлежащий контроль и обеспечение качества экспериментов, применение адекватных статистических методов для обработки данных, а также достаточный объем проведенных исследований обеспечивают высокую степень достоверности полученных в диссертационной работе результатов.

Выводы диссертации сформулированы четко и полностью соответствуют задачам исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные данные об антидепрессивной активности миметиков BDNF и NGF следует использовать как основание для проведения дальнейших расширенных исследований, позволяющих более детально изучить миметики, неактивные при остром, но активные при субхроническом введении, на различных моделях депрессивноподобного состояния. Кроме того, интерес вызывает более глубокое изучение зависимости эффектов миметиков от их паттернов активации пострецепторных сигнальных каскадов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом.

Диссертация 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.

Во введении автором обосновывается актуальность темы, описывается степень ее разработанности, формулируются цель и задачи исследования.

Глава «Обзор литературы» включает современные данные о патофизиологии депрессивных расстройств. Автором собраны и проанализированы основные гипотезы депрессии, в частности нейротрофиновая гипотеза. Межлумяном А.Г. описаны основные группы классических антидепрессантов и перспективные соединения с антидепрессивной активностью. Представлены данные о фармакологической активности сконструированных и синтезированных в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» димерных дипептидных миметиков нейротрофинов. Литературный обзор по своему содержанию связан с целью, задачами и методологией диссертационного исследования.

плавления. Показано, что при блокаде этого рецептора и ингибировании соответствующих киназ эффект ГСБ-106 предотвращается.

Описанные результаты экспериментальных исследований проанализированы и подкреплены ссылками на литературные источники, согласующиеся с полученными результатами и заключениями диссертанта.

Текст диссертации завершается заключением, в котором автором обобщаются полученные результаты.

В ходе диссертационного исследования А.Г. Межлумяном успешно решены поставленные задачи. Сформулированные по полученным данным выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют задачам и обоснованы результатами проведенных исследований.

Публикация и апробация результатов исследования.

Основные результаты проведенных диссертантом экспериментов отражены в опубликованных научных работах. По материалам диссертации Межлумяном А.Г. опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 статья в журнале, индексируемом в РИНЦ, 1 глава в коллективной монографии и 4 тезиса в материалах научных конференций.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертация Межлумяна Армена Гариковича «Исследование антидепрессивных свойств дипептидных миметиков нейротрофинов NGF и BDNF», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи – в ряду димерных дипептидных миметиков BDNF и NGF выявлено наиболее активное соединение – ГСБ-106, – экспериментально доказана его антидепрессивная активность на двух принципиально разных моделях депрессивноподобного состояния у мышей, а также установлена зависимость эффекта миметика от активации рецепторов TrkB и трех ассоциированных с ним пострецепторных сигнальных пути. В совокупности эти результаты имеют важное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

Диссертационная работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 11.09.2021) по актуальности темы исследования, научной новизне, методологии, научной и практической значимости, полноте опубликованных результатов и оформлению. Автор диссертации достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Протокол № 9 от 24 февраля 2022 года.

Заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

«24» февраля 2022 г.

Шимановский Николай Львович

117997, Москва, ул. Островитянова, дом 1; тел.: +7 (499) 766-41-57;
e-mail: shiman@rsmu.ru

Подпись Н.Л. Шимановского заверяю

Ученый секретарь РНИМУ им. Н.И. Пирогова

д.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1 Тел.:
(495) 434-14-22; (499) 766-41-57. E-mail: rsmu@rsmu.ru
МП