

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 14 апреля 2022 г. № 06

О присуждении **Межлумяну Армену Гариковичу**, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Исследование антидепрессивных свойств дипептидных миметиков нейротрофинов NGF и BDNF» по специальности 3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология принята к защите 27 января 2022 г. (протокол № 01 п.2) диссертационным советом 24.1.183.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», 125315 Москва, ул. Балтийская, 8, приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель **Межлумян Армен Гарикович**, 1995 года рождения.

В 2018 г. соискатель окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «фармация».

В 2021 г. окончил очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; освоил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 30.06.01 – Фундаментальная медицина, направленность 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология (с 01.10.2018 по 30.09.2021); работает в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» в должности младшего научного сотрудника лаборатории тонкого

органического синтеза отдела химии лекарственных средств (с 01.11.2019 г. по настоящее время).

Диссертация выполнена в лаборатории пептидных биорегуляторов ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН Гудашева Татьяна Александровна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», руководитель отдела химии лекарственных средств.

Официальные оппоненты:

Крупина Наталия Александровна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

Насырова Регина Фаритовна – доктор медицинских наук, 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)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Шимановским Николаем Львовичем, членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева, указала, что диссертация Межлумяна Армена Гариковича «Исследование антидепрессивных свойств дипептидных миметиков нейротрофинов NGF и BDNF» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи – 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 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.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 11, из них работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 5 (1 статья в журнале «Biomolecules» (в базе Scopus), объемом 12 страниц; 2 статьи в журнале «Химико-фармацевтический журнал» (в базе Scopus), общим объемом 9 страниц; 1 статья в журнале «Экспериментальная и клиническая фармакология» (в базе Scopus), объемом 5 страниц; 1 статья в журнале «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии», объемом 7 страниц). В статьях представлены собственные результаты и анализ результатов экспериментальных исследований, выполненных при непосредственном участии автора.

Наиболее значимые работы:

1. Антидепрессивная активность димерного дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 при однократном пероральном введении на модели социального стресса у мышей / П.Ю. Поварнина, А.В. Таллерова, **А.Г. Межлумян**, С.В. Круглов, Т.А. Антипова, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. –2020.–Т.83,№ 4.–С.3-7.
2. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 предотвращает развитие ангедонии в условиях острого социального стресса / А.В. Таллерова, **А.Г. Межлумян**, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова, И.О. Логвинов, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54, № 5. – С. 3-6.

3. Эффекты оригинальных соединений ГСБ-106, ГМЛ-3 и ГЗК-111 на экспериментальной модели ангедонии, индуцированной липополисахаридом / А.В. Таллерова, **А.Г. Межлумян**, М.А. Яркова, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т. 55, № 22. – С. 3-7.
4. Low-Molecular Weight BDNF Mimetic, Dimeric Dipeptide GSB-106, Reverses Depressive Symptoms in Mouse Chronic Social Defeat Stress / Т. Gudasheva, А. Tallerova, **А. Mezhlumyan**, Т. Antipova, I. Logvinov, Y. Firsova, P. Povarnina, S. Seredenin // Biomolecules.–2021.–V.11,№ 2.– P. 252.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

- *на диссертацию*: заключение организации, в которой выполнялась работа – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»: заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России: отзыв положительный, замечаний не содержит.
- *на автореферат*: из НИЦ «Курчатовский институт – ИМГ» от главного научного сотрудника лаборатории молекулярной нейрогенетики и врожденного иммунитета, д.б.н., проф. Гривенникова И.А.; из ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России от профессора кафедры фармакологии педиатрического факультета, доцента, д.б.н. Киселевой Н.М.; из МГУ имени М.В. Ломоносова от старшего научного сотрудника кафедры физиологии человека и животных биологического факультета, д.б.н. Левицкой Н.Г.; из ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» от главного научного сотрудника лаборатории общей патологии нервной системы, д.м.н. Кучеряну В.Г.; из ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России от заведующего кафедрой фармакологии д.м.н., проф. Венгеровского А.И.; из ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России от заведующего кафедрой фармакологии д.м.н., доцента Зайцевой Е.Н.

В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, высокий методический уровень работы, практическая значимость; все отзывы положительные, критических замечаний нет. Отзывы содержат заключение о соответствии работы критериям кандидатской диссертации; указывается, что

автор диссертации достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Крупина Наталия Александровна в течение многих лет ведет исследования по разработке и апробации экспериментальных моделей тревожно-депрессивных состояний, изучению патофизиологических и молекулярных механизмов развития таких расстройств и путей их коррекции, в частности, регуляции нейромедиаторных и нейропептидных систем мозга.

Насырова Регина Фаритовна – психиатр, невролог, клинический фармаколог. Одним из направлений ее научных исследований является изучение основных и побочных эффектов средств фармакотерапии психических заболеваний, в частности, депрессивных расстройств, разработка подходов к персонализированной фармакотерапии с учетом молекулярных механизмов действия препаратов и генетического полиморфизма фармакологических мишеней

Работа Межлумяна Армена Гариковича посвящена изучению антидепрессивной активности миметиков нейротрофинов, углубленному доклиническому изучению соединения ГСБ-106 с целью внедрения его в клиническую практику в качестве антидепрессивного препарата.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». Профилю диссертации Межлумяна А.Г. соответствуют работы кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная идея о способности дипептидных миметиков нейротрофинов оказывать антидепрессивное действие;

доказано наличие антидепрессивной активности миметиков нейротрофинов NGF и BDNF, проведено расширенное исследование антидепрессивных свойств и потенциального механизма действия отобранного соединения-лидера.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

установлено наличие антидепрессивных свойств в тесте вынужденного плавания у всех миметиков NGF и BDNF при субхроническом введении, за исключением миметика 2-й петли BDNF – ГТС-201. При однократном введении активность была установлена только для миметика 4-й петли BDNF – ГСБ-106, выбранного в качестве соединения-лидера;

установлено наличие антидепрессивной активности у ГСБ-106 на двух моделях депрессивноподобного состояния у мышей: стресс-индуцированной и воспалительной;

определено, что антидепрессивный эффект ГСБ-106 зависит от активации молекулярных мишеней мозгового нейротрофического фактора: TrkB рецептора и трех основных, связанных с ним пострецепторных сигнальных каскадов (PI3K/АКТ, MAPK/ERK и PLC γ).

Применительно к проблематике диссертации эффективно с получением обладающих новизной результатов использованы: тест вынужденного плавания по Порсолту, тест предпочтения сахарозы, модели депрессивноподобного состояния, вызванного 10- и 28-дневным социальным стрессом, а также введением индуктора воспаления – липополисахарида, метод фармакологического ингибиторного анализа, метод вестерн-блот анализа.

выявлено, что в ряду дипептидных димерных миметиков отдельных петель нейротрофинов NGF и BDNF активностью при однократном введении обладает только ГСБ-106 – миметик 4-й петли BDNF. При субхроническом введении активность была показана для всех миметиков нейротрофинов, за исключением ГТС-201 – миметика 2-й петли BDNF;

установлено, что ГСБ-106 при однократном пероральном введении оказывает антидепрессивное действие на модели 10-дневного, но не 28-дневного социального стресса. Активность миметика выражается в устранении проявлений ангедонии у мышей в тесте предпочтения сахарозы;

установлено, что ГСБ-106 на модели 28-дневного социального стресса проявляет антидепрессивные свойства при хроническом пероральном введении, что выражается устранением проявлений ангедонии и дефицита двигательной активности. Кроме того, ГСБ-106 восстанавливал сниженные

на фоне воздействия стресса уровни маркеров нейро- и синаптогенеза: синаптофизина, BDNF, CREB и pCREB – в гиппокампе мышей;

показано, что ГСБ-106 при однократном пероральном введении оказывает антидепрессивное действие на модели депрессивноподобного состояния, вызванного введением индуктора воспаления – липополисахарида, что проявляется в устранении ангедонии в тесте предпочтения сахарозы;

выявлено, что антидепрессивное действие ГСБ-106 в тесте вынужденного плавания при однократном внутрибрюшинном введении зависит от активации TrkB и трех ассоциированных с ним пострецепторных сигнальных каскадов: PI3K/AKT, MAPK/ERK и PLC γ . При блокаде рецептора или ингибировании соответствующих киназ эффект ГСБ-106 не развивается.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

представлены данные об антидепрессивных свойствах миметика 4-й петли BDNF ГСБ-106 на различных моделях депрессивноподобного состояния, определяющие перспективы создания на его основе лекарственного препарата для терапии депрессивных расстройств и других аффективных расстройств, сопровождающихся депрессивной симптоматикой.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ: результаты получены в экспериментах, выполненных на сертифицированном оборудовании; воспроизводимость результатов исследования обусловлена большим объемом экспериментального материала;

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе и обобщении передового отечественного и зарубежного опыта, а также на экспериментальных данных;

использованы современные методики сбора и статистической обработки исходной и полученной информации; сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Положения и выводы обоснованы полученными результатами.

