

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Логвинова Ильи Олеговича на тему «Исследование нейропротекторной активности дипептидных миметиков BDNF in vitro», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность. Нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания, такие как болезни Альцгеймера и Паркинсона, хорея Гентингтона и рассеянный склероз широко распространены как в мире, так и в нашей стране. В природных механизмах устойчивости к повреждениям клеток нервной системы при указанных заболеваниях важную роль играют различные белки-нейротрофины, важнейшим из которых является мозговой нейротрофический фактор (BDNF), который способствует выживанию нейронов, а также увеличивает численность и дифференциацию новых нейронов и синапсов. Это давно привлекает к нему внимание фармакологов, но создание на его основе лекарственных препаратов ограничено большой молекулярной массой нейротрофина BDNF. Это делает данную молекулу неспособной проникать через гематоэнцефалический барьер и не позволяет доставлять её в ткань головного мозга без применения высокоинвазивных способов введения. Но поскольку известно, что BDNF реализует свои эффекты посредством взаимодействия с TrkB рецептором с последующей активацией ряда сигнальных путей (PI3K/Akt, MAPK/Erk и PLCγ), в настоящее время активно ведется поиск низкомолекулярных миметиков BDNF, способных не только связываться TrkB-рецептором, регулируя деление и дифференцировку клеток, но и эффективно преодолевать гистогематические барьеры.

Автор представленного исследования оценивал фармакологические свойства оригинальных дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF, впервые сконструированных и синтезированных в лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» на различных культурах клеток. В результате проведенных исследований была показана способность изучаемых миметиков BDNF взаимодействовать со специфическим TrkB рецептором и активировать пострецепторные сигнальные пути, связанные с этим рецептором. Представленные в работе димерные дипептидные миметики 1-й (ГСБ-214), 2-й (ГТС-201) и 4-й (ГСБ-106) петель BDNF демонстрировали способность активизировать сигнальные пути, ассоциированные с TrkB-рецептором (PI3K/Akt, MAPK/Erk и PLCγ), вовлеченные в реализацию нейропротекторных и цитопротекторных эффектов BDNF, что делает

диссертационную работу Логвинова И.О., направленную на изучение фармакологических и нейрохимических свойств димерных дипептидных миметиков нейротрофического фактора BDNF весьма актуальной.

Научная новизна. В представленном исследовании на культурах клеток были впервые изучены фармакологические свойства инновационных димерных дипептидных миметиков 1-й (ГСБ-214), 2-й (ГТС-201) и 4-й (ГСБ-106) петель BDNF. Было показано, что указанные дипептиды способны, подобно нейротрофину BDNF, фосфорилировать рецептор TrkB (с некоторыми различиями в активации путей трансдукции сигнала). Также установлено, что все три димерных дипептидных миметика BDNF активировали фосфолипазу PLC γ . Кроме того, на культурах клеток гиппокампа (HT-22) и нейробластомы человека (SH-SY5Y) была продемонстрирована способность синтетических дипептидных миметиков BDNF оказывать нейропротекторный эффект в условиях глутаматной- и 6-гидроксидофамин-индуцированной нейротоксичности, причем указанная способность наиболее ярко проявлялась у миметика 4-й петли BDNF – ГСБ-106. Также для дипептида ГСБ-106 была продемонстрирована способность смягчать гиперактивацию системы белка теплового шока гемоксигеназы-1 и увеличивать содержание фактора роста нервов NGF в культуре гиппокампальных клеток линии HT-22.

Теоретическая и практическая значимость.

В работе Логвинова И.О. изучались различные эффекты как самого нейротрофина BDNF, так и его различных синтетических миметиков, созданных на основе фармакологически активных фрагментов его молекулы, причём изучались как мономерные, так и димерные пептиды. Интересным результатом стало обнаружение того факта, что мономерные аналоги первой и четвертой петель BDNF, в отличие от аналогичных димерных миметиков BDNF, не демонстрировали нейропротекторных свойств, а напротив, ухудшали выживаемость нейронов в условиях окислительного стресса. Полученные данные могут иметь важное значение при планировании экспериментов по поиску новых фармакологически активных пептидных миметиков BDNF.

Также важное практическое значение могут иметь обнаруженные автором отличия в фармакологических свойствах у дипептидных соединений, полученных на основе разных петлеобразных участков BDNF. Так, на пострецепторном уровне миметик 4-й петли активировал сигнальные пути PI3K/Akt и MAPK/Erk, миметик 1-й петли – PI3K/Akt, а миметик 2-й петли – MAPK/Erk.

