

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации ЛОГВИНОВА ИЛЬИ ОЛЕГОВИЧА «ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ДИПЕПТИДНЫХ МИМЕТИКОВ BDNF *in vitro*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертационная работа, выполненная Логвиновым И.О., посвящена исследованию нейропротекторных свойств дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора (BDNF) *in vitro*, активации TrkB рецептора и его основных пострецепторных сигнальных путей.

Актуальность и своевременность исследования обусловлена большой медицинской значимостью нейротрофинов способствующих дифференцировке и поддержанию жизнеспособности периферических и центральных нейронов, а также участвуют в регуляции синаптических связей, играющих важную патогенетическую роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, хорею Хантингтона, рассеянный склероз, последствий острого и хронических нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы, а также психических заболеваний, включая депрессию, биполярные расстройства и шизофрению. Очевидной является целесообразность разработки фармакологических подходов, включающих как регуляцию содержания и синтеза нейротрофинов, так и моделирование их эффектов.

Фармакологическое использование BDNF ограничено его низкой способностью проникать через гистогематические барьеры, быстрой деградацией, и наличием нежелательных побочных эффектов.

Интравентрикулярный и субарахноидальный пути введения BDNF достаточно сложны для медицинской практики, небезопасны, и могут вызвать иммунные реакции. Поэтому актуальным является поиск малых молекул, к критериальным факторам которых следует отнести прохождение через гистогематические барьеры, взаимодействие со специфическим TrkB

рецептором, активацию основных пострецепторных сигнальных путей и отсутствие побочных эффектов, характерных для полноразмерного нейротрофина.

Научная новизна. Изучено нейропротекторное действие оригинальных дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF и показано, что для проявления нейропротекторной активности необходима димерная структура пептида. Впервые доказано, что для фосфорилирования специфического тирозинкиназного рецептора TrkB, сопоставимого с действием нативного нейротрофина, достаточно взаимодействия рецептора с димерной дипептидной структурой 1-й, 2-й или 4-й петли BDNF. Впервые доказана селективная активация пострецепторных путей передачи сигнала при активации рецептора миметиками 1-й, 2-й, 4-й петель BDNF.

Так, миметик 1-й петли ГСБ-214 активирует только PI3K/Akt-киназый и PLC γ и не активирует MAPK/Erk-киназый путь; миметик 2-й петли – активирует MAPK/Erk-киназый путь и PLC γ , но не влияет на фосфорилирование PI3K/Akt-киназного пути; миметик 4-й петли, подобно полноразмерному BDNF, активирует три основных пострецепторных сигнальных пути PI3K/Akt-, MAPK/Erk-киназый и PLC γ . В совокупности, эти данные впервые демонстрируют степень выраженности нейропротекторных свойств в зависимости от структуры миметиков BDNF и дифференциальной активации сигнальных путей.

Впервые установлено, что миметик 4-й петли BDNF, подобно последнему, предотвращает гиперэкспрессию белка теплового шока гемоксигеназы-1 (HSP32), индуцированную окислительным стрессом. Показано, что дипептидный димерный миметик 4-й петли обладает однонаправленным с BDNF действием на содержание другого нейротрофина – фактора роста нервов.

Работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне. На основании полученных результатов сформулированы научные положения о перспективности разработки соединения ГСБ-106 в качестве

оригинального фармакологического средства, обладающего нейропротекторными свойствами. Выполнены поисковые исследования, результаты которых позволили начать доклинические исследования ГСБ-106 в качестве антидепрессанта с нейропротекторными свойствами. Установленные свойства ГСБ-106 определяют возможность разработки новой стратегии лечения нейродегенеративных патологий на основе димерных дипептидных миметиков нейротрофинов. Пептидная природа обеспечивает уникально высокий уровень безопасности применения соединений данного класса.

Все это свидетельствует о достаточной степени достоверности результатов исследования, определяет обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов рецензируемой работы.

По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе 8 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 12 тезисов в материалах российских и международных конференций и симпозиумов и 1 патент.

Выводы объективны, логично вытекают из решения поставленных задач и сомнений не вызывают.

На основании автореферата можно заключить, что диссертационная работа Логвинова Ильи Олеговича «Исследование нейропротекторной активности дипептидных миметиков BDNF *in vitro*», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная научная задача по поиску новых лекарственных средств лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний, что имеет существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии. Диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), предъявляемых к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук и паспорту специальности 3.3.6, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли, ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», доктор биологических наук

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:

Начальник отд. кадров

Сидорова С.А.



А.М.Сурин