

ОТЗЫВ

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

Показано, что нейротрофины играют важную патогенетическую роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, поэтому важным является разработка фармакологических подходов, включающих как регуляцию содержания и синтеза нейротрофинов, так и моделирование их эффектов. Одним из представителей семейства нейротрофинов является мозговой нейротрофический фактор (BDNF). 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.

В лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» под руководством д.б.н., профессора, член-корр. РАН Татьяны Александровны Гудашевой были сконструированы и синтезированы дипептидные миметики 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF на основе гипотез о том, что фармакофорными участками нейротрофинов являются β -изгибы их шпилькообразных петель и о связи разных петлеобразных структур нейротрофинов с их разными функциями. В связи с этим, *целью* диссертации Логвинова И.О было изучение нейропротекторных свойств дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF *in vitro*, активации TrkB рецептора и его основных пострецепторных сигнальных путей.

Работа выполнена на большом экспериментальном материале, на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром использованных современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Достоверность представленных в работе результатов подтверждается

достаточной величиной и однородностью выборок объектов эксперимента. Статистическая обработка данных проводилась современными методами математической статистики. Поэтому, применение современных клеточных технологий, биохимических и экспериментальных методов и статистическая обработка данных позволяют считать результаты диссертационного исследования достоверными.

В диссертации впервые продемонстрировано, что степень выраженности нейропротекторных свойств зависит от структуры миметиков BDNF и дифференциальной активации сигнальных путей. 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 путей PI3K/Akt-, MAPK/Erk-киназый и PLC γ . На основании полученных результатов сформулированы научные положения о перспективности разработки соединения ГСБ-106 (миметик 4-й петли BDNF) в качестве оригинального фармакологического средства, обладающего нейропротекторными свойствами – подобно BDNF предотвращает гиперэкспрессию индуцибельной гемоксигеназы-1 (HSP32) и обладает однонаправленным с BDNF действием на содержание другого нейротрофина – фактора роста нервов.

Новизна представленных в диссертации результатов подтверждается публикациями, в том числе 1 патентом Российской Федерации, 8 статьями в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Предложенные в работе рекомендации могут быть внедрены в практическую деятельность научных и образовательных организаций.

Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной уместно считать весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы полагать аргументированными.

Таким образом, на основании автореферата можно заключить, что диссертационная работа Логвинова Ильи Олеговича «Исследование нейропротекторной активности дипептидных миметиков BDNF *in vitro*»,

представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, содержащее решение актуальной задачи изучение нейропротекторного действия оригинальных дипептидных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF и по своей актуальности, новизне, объёму выполненных работ, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям и паспорту специальности 3.3.6, а её автор Логвинов Илья Олегович заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией
молекулярно-генетических и экспериментальных
исследований Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем гигиены и профессиональных
заболеваний», доктор биологических наук, доцент

А.Г. Жукова

Подпись доктора биологических наук,
доцента А.Г. Жуковой заверяю:

Начальник о/к



О.В. Захаренкова

27.03.2026