

В диссертационный совет 24.1.183.02,
созданный на базе ФГБНУ
«ФИЦ оригинальных и
перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий»

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, доцента кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Исаева Николая Константиновича на диссертационную работу Логвинова Ильи Олеговича «Исследование нейропротекторной активности дипептидных миметиков BDNF *in vitro*», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность работы

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) относится к семейству нейротрофинов. Благодаря своей способности увеличивать выживаемость нейронов, нейротрофины рассматриваются как перспективные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний. BDNF особенно привлекателен в этом отношении, так как он регулирует развитие нейронов, синаптическую пластичность, нейрогенез и другие важные функции центральной нервной системы, улучшает выживание и предупреждает дегенерацию нейронов. Нарушение физиологической нормы содержания BDNF сопровождается многими нейродегенеративными и психические заболевания. К сожалению, применение BDNF в клинике ограничено неудовлетворительными фармакокинетическими характеристиками белка, прежде всего нестабильностью в биологических жидкостях и низкой способностью проникать через ГЭБ. Поэтому актуальной задачей является создание низкомолекулярных миметиков BDNF, способных преодолевать гематоэнцефалический барьер, взаимодействовать со специфическими для BDNF тирозинкиназными рецепторами с последующей активацией основных пострецепторных сигнальных путей и лишенных нежелательных эффектов нейротрофина.

Научная новизна исследования

В рамках развития направление по созданию низкомолекулярных миметиков отдельных петель нейротрофинов в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» были сконструированы и синтезированы дипептидные миметики 1-й, 2-й и 4-й петли BDNF.

В диссертационной работе впервые установлено, что для проявления нейропротекторной активности необходима димерная структура пептида. Доказано, что вновь синтезированные димерные дипептидные миметики 1-й, 2-й и 4-й петли BDNF способны активировать тирозинкиназный рецептор TrkB. Впервые показано, что миметик 4-й петли ГСБ-106, подобно BDNF, активирует все три основные пострецепторные сигнальные пути PI3K/Akt-, MAPK/Erk-киназный и PLC γ . В то время как, миметики 1-й и 2-й петель BDNF имеют менее выраженные нейропротекторные свойства и активирует только два сигнальных пути: миметик 1-й петли ГСБ-214 активирует PI3K/Akt-киназый и PLC γ и не активирует MAPK/Erk-киназый, а миметик 2-й петли активирует MAPK/Erk-киназый путь и PLC γ , но не влияет на фосфорилирование PI3K/Akt-киназного пути. Установлено, что миметик ГСБ-106, подобно BDNF, предотвращает гиперэкспрессию белка теплового шока гемоксигеназы-1, индуцированную окислительным стрессом, а также обладает однонаправленным с BDNF действием на содержание другого нейротрофина – NGF.

Научно-практическая значимость работы

На основании полученных результатов сформулированы положения о перспективности разработки соединения ГСБ-106 в качестве оригинального фармакологического препарата, обладающего нейропротекторными свойствами, который может послужить основой для новых подходов в лечении нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, инсульта мозга и шизофрении.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов и библиографического списка использованной

литературы. Работа иллюстрирована 3 таблицами и 34 рисунками. Список литературы содержит 213 источников.

Литературный обзор достаточно подробно освещает структуру, механизмы действия и физиологические функции нейтрофинов. Особое внимание уделено BDNF, его строению, взаимодействию с рецептором, сигнальным каскадам и экспрессии. В данном разделе собрана информация из многочисленных литературных источников, автором проделана большая работа в данном направлении.

Материалы и методы описаны в соответствующей главе и состоят из описания клеточных моделей окислительного стресса, глутаматной токсичности, болезни Паркинсона, а также метода Вестерн-блот анализа. Данные методики позволяют объективно оценивать как сами нейропротекторные свойства изучаемых соединений, так и их молекулярные механизмы действия. Исследования выполнены с использованием достаточного количества материала.

В результатах показаны нейропротективные свойства дипептидных миметиков BDNF при моделировании патологических состояний на двух видах клеточных линий, их взаимодействие с рецептором TrkB и активацию сигнальных каскадов. Анализ полученных данных обосновывает выбор соединения ГСБ-106 в качестве лекарственного кандидата для дальнейшей фармакологической разработки в качестве нейропротективного средства.

В заключении в сжатой форме приводятся основные результаты исследования. Выводы корректны, логично вытекают из результатов исследования и полностью отвечают на поставленные задачи, решение которых приводит к достижению искомой цели.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, основные положения и выводы, оформлен в соответствии с требованиями.

Степень достоверности диссертационной работы

Диссертационная работа выполнена на клеточных культурах с использованием релевантных методов *in vitro* исследований. Статистическая обработка экспериментальных данных проведена при помощи соответствующих методов математической статистики и современного программного обеспечения. Выводы исследования основаны на собственных экспериментальных результатах и анализе литературных источников.

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.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Логвинова И.О. нет. Однако, встречаются опечатки и стилистические неточности.

В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Глутаминовую кислоту вносили в концентрации 5мМ, не изменяла ли она рН среды культивирования?
2. В экспериментах указано, что в опытных культурах меняли среду для удаления добавок, меняли ли одновременно среду и в контрольных культурах?
3. С чем может быть связано различие временной динамики фосфорилирования TrkB рецепторов при действии ГСБ 106, ГСБ 214, ГТС 201 и BDNF?
4. В чем смысл дублирования данных таблиц 4 и 5 диаграммами?
5. Нет микрофотографий, демонстрирующих состояние клеточных культур в экспериментах.

Приведенные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств работы.

Заключение

Диссертация Логвинова Ильи Олеговича на тему «Исследование нейропротекторной активности дипептидных миметиков BDNF *in vitro*» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи, заключающейся в определении нейропротекторных свойств перспективного лекарственного средства с нейроторфиноподобным механизмом действия и имеет важное значение для развития новых фармакологических подходов в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Рассмотренные в диссертации Логвинова И.О. вопросы соответствуют направлениям исследований, включенных в паспорт специальности 3.3.6 «Фармакология, клиническая фармакология», в частности, п. 1. Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней; п. 4. Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ; п. 5. Исследование

механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям Положением о порядке присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор Логвинов Илья Олегович заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Доктор биологических наук (специальность – 03.00.25 Гистология, цитология, клеточная биология), Исаев Николай Константинович, доцент кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119017, Российская Федерация, Москва, Старомонетный переулок, д. 5119991, Москва г, Ленинские Горы, д.1, Тел: 8-(495) 939-17-94 , e-mail: nisaev61@mail.ru

« 8 » апреля 2026 г

Исаев Николай Константинович

Подпись сотрудника биологического факультета
МГУ им. М.В.Ломоносова Н.К. Исаева удостоверяю:
ученый секретарь Ученого совета
биологического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
Петрова Е.В.

Декан биологического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова
д. б.н. академик РАН Кирпичников М.П.

