

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

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, доцента, директора научно-образовательного института фармации имени К.М. Лакина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Куркина Дениса Владимировича 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 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) – это ключевой регулятор выживания, дифференцировки, синаптической пластичности и функциональной активности нейронов. BDNF имеет большое клиническое значение. В различных патологических условиях BDNF увеличивает выживаемость нейронов, стимулирует нейро- и синаптогенез. В связи с этим BDNF рассматривается как перспективная мишень для разработки терапевтических стратегий лечения различных нейродегенеративных и психических заболеваний. Однако фармакологическое использование нативного BDNF, как терапевтического агента ограничено его низкой способностью проникать через гистогематические барьеры, быстрой деградацией и наличием нежелательных побочных эффектов. В связи с этим становится весьма актуальным создание новых низкомолекулярных миметиков BDNF и изучение их фармакологических эффектов.

Научная новизна исследования

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 петель BDNF на основе гипотез о том, что фармакофорными участками нейротрофинов являются β -изгибы их шпилькообразных петель и о связи петлеобразных структур нейротрофинов с их различными функциями.

Впервые в опытах *in vitro* установлено, что именно димерные дипептидные миметики BDNF, в отличие от мономерных, обладают нейропротекторной активностью. 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. Доказана селективная активация пострецепторных путей передачи сигнала при активации рецептора миметиками 1-й, 2-й, 4-й петель BDNF.

Впервые показано, что миметик 4-й петли BDNF, подобно полноразмерному нейротрофину, ограничивает гиперэкспрессию белка теплового шока гемоксигеназы-1 (HSP32), вызванную окислительным стрессом, а также обладает модулирующим действием на содержание фактора роста нервов NGF.

Научно-практическая значимость работы

Ключевой результат работы заключается в том, что 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.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения, выводов и списка литературы.

Во введении обосновывается актуальность диссертационной работы, определена цель и сформулированы задачи исследования, приведены положения, выносимые на защиту, описана научная новизна и охарактеризована теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В обзоре литературы подробно описываются нейротрофины их классификация и роль в патологических процессах. Особое внимание уделено BDNF, его строению, сигнальным путям и экспрессии. В данном разделе собрана информация из многочисленных литературных источников

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 нейропротекторные свойства изучаемых соединений.

В результатах последовательно изложены экспериментальные данные по изучению нейропротекторных свойств дипептидных миметиков BDNF, их влияния на фосфорилирование специфического для BDNF рецептора TrkB, активации пострецепторных сигнальных путей и возможных молекулярных механизмов нейропротекторного действия. В ходе работы выявлено соединение-лидер – ГСБ-106 и обоснована перспективность его дальнейшей фармакологической разработки в качестве нейропротекторного средства.

В заключении суммируется анализ полученных результатов и их обсуждение. Выводы корректны, логично вытекают из результатов исследования и полностью отвечают на поставленные задачи, решение которых приводит к достижению искомой цели.

Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена выбором релевантных методов *in vitro* исследований, статистической обработкой полученных данных с использованием общепринятых критериев достоверности. Полученные автором результаты не противоречат имеющимся литературным данным.

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

Полнота публикаций по теме диссертационной 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.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальные замечания по диссертационной работе Логвинова И.О. отсутствуют. В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какими критериями руководствовались в подборе клеточных линий для моделирования окислительного стресса, глутаматной токсичности и болезни Паркинсона?
2. Как можно объяснить отсутствие нейропротекторных свойств у мономерных миметиков BDNF?

Заключение

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.

Таким образом, представленная диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований получены результаты, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, заключающейся в определении нейропротекторных свойств перспективного лекарственного средства с нейроторфиноподобным механизмом действия и имеет важное значение для развития фармакологических подходов в лечении нейродегенеративных заболеваний.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а её автор Логвинов Илья Олегович заслуживает

присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Доктор фармацевтических наук (специальность - 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология), доцент, Куркин Денис Владимирович, директор научно-образовательного института фармации имени К.М. Лакина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119017, Российская Федерация, Москва, Долгоруковская д.4,
Тел: +7 (495) 609-67-00, e-mail: strannik986@mail.ru

«05» апрель 2026 г

Куркин Денис Владимирович

Подпись Куркина Дениса Владимировича заверяю:

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук



Раснер Павел Ильич