

УТВЕРЖДАЮ

ректор ФГБОУ ВО РязГМУ

Минздрава России

д.м.н., профессор Р.Е. Калинин

« 6 »  2026 г.

**ОТЗЫВ
ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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

Актуальность работы

Нейротрофины представляют собой семейство функционально и структурно родственных белков, которые играют ключевую роль в выживании, развитии и функционировании нейронов как в центральной, так и в периферической нервной системе. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) – это ключевой регулятор выживания, дифференцировки, синаптической пластичности и функциональной активности нейронов. BDNF имеет большое клиническое значение. Снижение уровня или нарушение сигналинга BDNF напрямую связывают с патогенезом широкого спектра заболеваний ЦНС: нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона), психических расстройств (депрессия, тревожные расстройства, шизофрения), последствия острой ишемии/гипоксии (инсульт, черепно-мозговые травмы). Очевидно, что восстановление функции BDNF – это стратегически верный и патогенетически обоснованный подход к лечению этих состояний. Учитывая тот факт, что клиническое использование полноразмерного BDNF ограничено его низкой биодоступностью и наличием побочных эффектов, поиск малых молекул, способных преодолеть

гематоэнцефалический барьер, взаимодействовать с рецепторами BDNF (TrkB рецепторами) с последующей активацией основных пострецепторных сигнальных путей и лишенных нежелательных эффектов нейротрофина, остаётся актуальным направлением исследований.

Научная новизна исследования и полученных результатов

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.

Соискателем в ходе работы впервые в опытах *in vitro* было установлено, что именно димерные дипептидные миметики BDNF, в отличие от мономерных, обладают нейропротекторной активностью.

Впервые доказано, что димерной дипептидной структуры любой из трёх петель BDNF достаточно для фосфорилирования рецептора TrkB на уровне, сравнимом с действием нативного нейротрофина. При этом миметики избирательно активируют пострецепторные пути: ГСБ-214 (1-я петля) — PI3K/Akt и PLC γ ; миметик 2-й петли — MAPK/Erk и PLC γ ; миметик 4-й петли, как и полноразмерный BDNF, — все три пути (PI3K/Akt, MAPK/Erk, PLC γ). Эти данные впервые раскрывают связь структуры миметиков BDNF с их нейропротекторной эффективностью и характером активации сигнальных каскадов.

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.

Значимость результатов диссертации для медицинской науки и практики

В понятиях современной медицины нейропротекция, особенно в приложении к возрастным, ишемическим и нейродегенеративным заболеваниям, должна начинаться до развития клинической картины, что соответствует идеологии

превентивной терапии. На основании полученных результатов сформулированы положения о перспективности разработки соединения ГСБ-106 в качестве оригинального фармакологического препарата, обладающего нейропротекторными свойствами.

Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование построено согласно разработанному алгоритму работы, позволяющему достичь поставленную цель. Научные положения, выносимые на защиту, и выводы основаны на большом объеме полученных автором экспериментальных данных. 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, выводы и заключения обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа Логвинова Ильи Олеговича построена традиционно, изложена на 147 страницах и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы и список цитируемой литературы.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цели и задачи, обозначает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности, указывает личный вклад в проведении исследования и апробацию результатов исследования.

Обзор литературы включает в себя описание нейротрофинов, их классификацию и роль в патологических процессах. 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. С учетом этой информации продемонстрирована актуальность выбранной темы исследования.

Материалы и методы исследования описаны в соответствующей главе. Работа выполнена *in vitro* на двух клеточных линиях: клетках линии HT-22 (иммortalизованные клетки гиппокампа) и клетках нейробластомы человека – линия SH-SY5Y. Были использованы три экспериментальные модели: окислительного стресса, глутаматной токсичности и болезни Паркинсона. При тестировании синтезированных соединений оценивали жизнеспособность клеток методом МТТ и уровень различных сигнальных молекул методом вестерн-блот. Данные методики позволяют объективно оценивать как сами нейропротекторные свойства изучаемых соединений, так и их молекулярные механизмы действия. Исследования выполнены с использованием достаточного количества материала. Полученные результаты анализировались адекватными статистическими критериями.

В разделе «Результаты исследования и их обсуждение» 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.

На модели окислительного стресса димерные дипептидные миметики 1-й (ГСБ-214), 2-й (ГТС-201) и 4-й (ГСБ-106) петель BDNF проявили цитопротекторное действие в культуре клеток гиппокампа линии HT-22 при внесении сразу после повреждения, тогда как мономерные миметики (ГСБ-207 и ГСБ-104) не показали нейропротекторной активности. При этом все три димерных соединения не вызывали гиперпролиферацию клеток HT-22.

Исследование сигнальных путей выявило различия: все три димера активировали PLC γ , однако ГСБ-106 (4-я петля) дополнительно активировал

PI3K/Akt и MAPK/Erk, ГСБ-214 (1-я петля) – только PI3K/Akt, а ГТС-201 (2-я петля) – только MAPK/Erk.

Соединение-лидер ГСБ-106 продемонстрировало нейропротекторное действие при глутаматной токсичности на клетках НТ-22 и при 6-гидроксидоаминовой нейротоксичности на клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y.

Кроме того, ГСБ-106, подобно BDNF, ограничивал вызванную окислительным стрессом гиперактивацию гемоксигеназы-1 (HSP32) в клетках НТ-22, а также оказывал однонаправленное с BDNF регуляторное влияние на содержание фактора роста нервов (NGF) в этих клетках.

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

Принципиальных замечаний к основным разделам диссертации и изложенным в них положениям нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Выполнены поисковые исследования, результаты которых позволяют рекомендовать 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 BDNF.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа по совокупности методов исследования и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, в частности, п.п.: 1. Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней; 4. Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических

веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ; 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию работы и оформлен согласно принятым требованиям ВАК при Минобрнауки России.

Публикации результатов исследования

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

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний к основным разделам диссертации и изложенным в них положениям нет.

Стоит отметить достаточно краткое и несколько «оборванное» формулирование положений, выносимых на защиту. Так же, как и в любой большой работе, в некоторых местах встречаются незначительные опечатки.

Также возникли некоторые вопросы дискуссионного характера:

1. Почему было выбрано время экспозиции клеток с миметиками BDNF именно 24 ч и после повреждения клеток? В литературе описываются методики с экспозицией 2-4 ч до внесения перекиси водорода с последующим наблюдением до 72 ч включительно.

2. Активация и фосфорилирование TrkB рецептора и его сигнальных путей имеют решающее значение для выживания нейронов. Показав способность миметиков фосфорилировать TrkB в условно «нормальных» условиях, почему не проводили исследования по влиянию соединения-лидера на уровень фосфорилирования TrkB в условиях окислительного стресса?

Вышеуказанные вопросы и замечания не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Логвинова Ильи Олеговича на тему «Исследование нейропротекторной активности дипептидных миметиков BDNF *in vitro*», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, заключающейся в определении нейропротекторных свойств перспективного лекарственного средства с нейротрофиноподобным механизмом действия.

По новизне, методическому уровню и научно-практической значимости полученных результатов, диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Логвинов Илья Олегович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв подготовлен профессором кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук, доцентом Щулькиным Алексеем Владимировичем, заслушан и обсужден на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России 03.04.2026, протокол № 9.

Профессор кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Алексей Владимирович Щулькин

Подпись д.м.н., доцента А.В. Щулькина заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию,
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

И.А. Сучков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9
Телефон: +7 (4912) 97-18-01, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru