

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Волковой Анны Александровны на тему «Изучение физиологических свойств синтетических низкомолекулярных аналогов нейротрофинов NGF и BDNF в моделях болезни Альцгеймера» по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных

Актуальность темы исследования. Диссертация Волковой Анны Александровны посвящена новым подходам в разработке препаратов для лечения болезни Альцгеймера, одного из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний человека. Несмотря на многочисленные исследования, для данного заболевания на сегодняшний день существует лишь симптоматическая терапия, не приводящая к исцелению, или длительной ремиссии. Нейротрофины принимают активное участие в процессах поддержания и регенерации нервной ткани, способны обеспечивать эффективную защиту от нейродегенеративных заболеваний, однако, ввиду белковой природы, низкая стабильность и малое проникновение через гемато-энцефалический барьер делает их малоперспективными в качестве лекарственных препаратов. Низкомолекулярные миметики нейротрофинов с улучшенными фармакокинетическими свойствами, позволяющими им избирательно воздействовать на разные внутриклеточные молекулярные каскады, открывают возможность прицельной модуляции патологических процессов и, таким образом, открывают возможность разработки эффективных и малотоксичных препаратов нового поколения. Данная диссертационная работа посвящена оценке эффективности и изучению механизмов действия двух новых миметиков и потому высоко актуальна.

Научная новизна работы. Автором впервые установлено наличие положительного влияния миметика NGF ГК-2 и миметика BDNF ГСБ-214 при остром внутрибрюшинном введении на распознавание нового объекта у

крыс, а также показан механизм их действие через PI3K/AKT и PLC γ сигнальные пути. Кроме того, впервые показано протекторное действие данных миметиков на действие токсинов, используемых для моделирования болезни Альцгеймера: вызванной хроническим введением антагониста мускариновых холинорецепторов – скополамина, а также внутрижелудочковым введением стрептозотоцина – ингибитора транспорта глюкозы.

Научно-практическая значимость работы. Фундаментальная значимость работы определяется, доказательством возможности действия дипептидных миметиков нейротрофинов на параметры памяти при их системном введении в норме и при повреждении мозга. Полученные в результате работы данные о положительных эффектах миметиков в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера позволяют разработать принципиально новую стратегию фармакологической коррекции нарушений памяти. Активные дипептидные миметики нейротрофинов могут послужить основой для разработки нового класса препаратов для терапии болезни Альцгеймера с нейротрофинергическим механизмом действия.

Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертации. Данные, представленные в диссертации Волковой А.А., основаны на достаточном объеме экспериментального материала (427 крыс), получены с использованием адекватных методов исследования и грамотно обработаны статистически. Экспериментальный материал представлен в виде наглядных рисунков и графиков. Заключение и выводы обоснованы и сформулированы убедительно и логично. Материалы вошедших в диссертацию исследований опубликованы в четырех рецензируемых научных журналах и доложены на пяти отечественных и международных конференциях.

Структура диссертации. Диссертация написана в традиционном стиле. Состоит из восьми разделов, включая введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, заключение,

выводы и список литературы. Объем работы достаточно стандартный - 177 страниц. Текст написан хорошим литературным языком, отредактирован, содержит 28 рисунков и 13 таблиц. Список литературы очень объемный и включает 533 источника, из них - 29 отечественных. В **обзоре литературы** анализируются известные на сегодняшний день данные о механизмах болезни Альцгеймера, рассмотрены разрабатываемые лекарственные препараты, а также методы моделирования и маркеры данного заболевания у человека и животных. **Результаты** собственных исследований включают исследование влияния пептидных миметиков NGF ГК-2, ГК-6 и миметиков петли BDNF ГСБ-214, ГТС-201 и ГСБ-106 на общее поведение крыс, а также на распознавание новых объектов. На основании данного теста были выбраны два наиболее перспективных и оценена зависимость эффектов данных веществ от дозы. Введением токсинов скополамина и стрептозотоцина автор показал направленность действия миметиков на кратковременную компоненту памяти. Для подтверждения реализации эффекта ГСБ-214 за счет взаимодействия с TrkB-рецепторами был проведен фармакологический ингибиторный анализ с использованием блокатора Trk-рецепторов K252A. Методом отведения фокальных потенциалов действия от срезов поля CA1 гиппокампа крысы было показано, что миметик BDNF ГСБ-106, активирующий *in vitro*, подобно полноразмерному нейротрофину, все основные пострецепторные сигнальные пути Trk рецепторов, влияет на амплитуду потенциалов.

Несмотря на несомненную ценность работы следует отметить в ней некоторые **недостатки**. Так, описание поведенческих тестов, позволяющих специфически выделять признаки БА, лучше бы поместить в литературный обзор (не перегружая главу «методы») и подкрепить ожидаемые эффекты данными литературы; в результатах логичнее было бы сначала отдельно охарактеризовать действие токсинов на изучаемые параметры, а затем – изучаемых препаратов. В обсуждении хотелось бы видеть более подробное объяснение и трактовку полученных данных, а не только рассуждения о

возможных механизмах действия веществ. В серии с эффектами миметика BDNF ГСБ-106 на фокальный потенциал действия выделение и отдельная статистическая обработка части срезов требует более четкого обоснования.

Заключение. Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Выводы и заключение диссертации обоснованы и не вызывают сомнений. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы также не вызывает вопросов. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.5. «физиология человека и животных» по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Волкова Анна Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. физиология человека и животных.

Ведущий научный сотрудник,
кандидат биологических наук
ведущий научный сотрудник,
кандидат биологических наук

Ловать Максим Львович

Дата 5 ноября 2021г

Подпись



Подпись М.Л. Ловатя заверяю

