

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации 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**

По данным Всемирной организации здравоохранения болезнь Альцгеймера является причиной от 60 до 80% случаев деменции. При этом современные средства фармакотерапии данного заболевания оказывают лишь симптоматическое действие и не способны остановить или существенно замедлить нейродегенерацию. Хорошо известно о роли дефицита нейротрофинов NGF и BDNF, а также их тирозинкиназных рецепторов в патогенезе болезни Альцгеймера. NGF и BDNF не только защищают нервную ткань от повреждения, но и способствуют ее восстановлению, стимулируя эндогенные репаративные механизмы. Высокий терапевтический потенциал NGF и BDNF был подтвержден в большом количестве *in vitro* и *in vivo* исследований на различных моделях болезни Альцгеймера. Однако применение полноразмерных нейротрофинов в клинике ограничено их неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами и риском развития серьезных побочных эффектов.

В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова под руководством академика РАН С.Б. Середенина и член-корреспондента РАН Т.А. Гудашевой были получены димерные дипептидные миметики отдельных петель NGF и BDNF, которые обладали разными паттернами активации пострецепторных сигнальных каскадов и разными наборами фармакологических эффектов из спектра физиологической активности соответствующего нейротрофина. Дипептиды были активны при системном введении, включая пероральное. Для наиболее перспективных соединений было показано отсутствие побочных эффектов, характерных для полноразмерных нейротрофинов.

Исходя из вышеизложенного, работа Волковой А.А. посвященная выявлению соединений в ряду синтетических низкомолекулярных аналогов нейротрофинов NGF и BDNF, перспективных для дальнейшей разработки в качестве лекарственных средств для лечения болезни Альцгеймера, несомненно является актуальной.

Результаты работы Волковой А.А. впервые демонстрируют, что при остром внутрибрюшинном введении в тесте распознавания нового объекта мнемотропной активностью обладают только соединения (миметик NGF дипептид ГК-2 и миметик BDNF дипептид ГСБ-214), активирующие *in vitro* PI3K/AKT и PLC $\gamma$  сигнальные пути без влияния на MAPK/ERK. Впервые показано, что мнемотропные эффекты ГСБ-214 зависят от активации TrkB-рецепторов. Мнемотропные свойства ГК-2 и ГСБ-214 были подтверждены на экспериментальных *in vivo* моделях болезни Альцгеймера. Впервые показано, что стимулирующее влияние на базовую синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера – пирамиды поля CA1 гиппокампа оказывает только миметик BDNF, активирующий, подобно полноразмерному нейротрофину, все основные пострецепторные сигнальные каскады. В работе Волковой А.А. использован комплексный подход к изучению эффектов миметиков NGF и BDNF, включающий фармакологические, биохимические и электрофизиологические методы.

Работа Волковой А.А. имеет большое практическое значение, поскольку активные дипептидные миметики нейротрофинов могут послужить основой для разработки нового класса препаратов для терапии болезни Альцгеймера с нейротрофинергическим механизмом действия. Научно-теоретическое значение заключается в том, что полученные новые знания о связи фармакологической активности миметиков NGF и BDNF с картиной активации ими пострецепторных сигнальных каскадов Trk рецепторов вносят вклад в понимание механизма действия полноразмерных нейротрофинов.

Все научные положения и выводы соответствуют поставленным задачам и полностью обоснованы благодаря достаточному количеству экспериментальных данных, применению релевантных методов статистического анализа и адекватной интерпретации.

По результатам работы опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, индексируемых аналитическими базами Scopus, Web of Science, RSCI и 1 патент.

Судя по автореферату, диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а соискатель Волкова Анна Александровна вполне заслуживает присуждения искомой степени.

Старший научный сотрудник

лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии

лекарственных средств, к.б.н.

Колясникова Ксения Николаевна

Дата 30.11.2023



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Подпись Колясниковой К.Н. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

к.б.н.

В.А. Крайнева

