

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**На диссертационную работу Шевцовой Елены Феофановны
«Митохондрии как мишень действия препаратов для лечения
нейродегенеративных заболеваний»
на соискание учёной степени доктора химических наук
по специальности 03.01.04 – «биохимия»**

Диссертационная работа Шевцовой Е.Ф. связана с актуальным направлением поиска эффективной стратегии создания потенциальных лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний и исследования роли митохондрий, в основном как ключевой точки каскада клеточной гибели и регулятора кальциевого гомеостаза нейрона, в реализации нейропротекторного эффекта потенциальных лекарственных препаратов.

Неуклонный рост частоты нейродегенеративных заболеваний, связанный, в том числе, с увеличением продолжительности жизни, значительными экономическими и социальными проблемами, вызываемые этими заболеваниями, обуславливают актуальность поиска потенциальных лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

В настоящей работе обобщены данные по разработке новой оригинальной комплексной системы методов для определения влияния веществ (потенциальных лекарственных препаратов) на функциональную активность митохондрий. Система включает одновременную оценку, как потенциальной токсичности соединений, так и увеличение устойчивости митохондрий к индукции открытия пор митохондриальной проницаемости, кальций-буферные свойства митохондрий. Представленная работа обладает несомненной научной новизной и оригинальностью. Развитие идей использования митохондрий, а именно специфического феномена пор митохондриальной проницаемости, как мишени для разработки нейропротекторных препаратов, основывается в значительной степени на более ранних работах автора по изучению влияния нейротоксинов на

открытие митохондриальных пор. В том числе и на работах, где впервые было показано, что бета-амилоидный пептид, характерный для болезни Альцгеймера эндогенный нейротоксин, вызывает индукцию открытия пор митохондриальной проницаемости.

Разработанная система методов была использована для скрининга значительного количества новых химических соединений и привела к выявлению новых активных лидеров, нейропротекторный потенциал которых был подтверждён на клеточных и *in vivo* моделях нейродегенерации. С точки зрения развития направления поиска мультитаргетных лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний важно, что впервые для ряда модельных блокаторов глутаматных рецепторов показано их влияние и на кальций-зависимое открытие пор митохондриальной проницаемости. На основании результатов автором была высказана предположение о структурной общности систем транспорта кальция митохондрий и ионотропных глутаматных рецепторов. Для значительного количества новых лигандов глутаматных рецепторов также была показана способность влиять на митохондриальные характеристики. Автор анализирует также литературные данные о наличии в митохондриях структур, подобных ионотропным рецепторам нейрональных мембран и предполагает, что этот факт может быть предвестником потенциальной успешности поиска мультитаргетных лекарственных препаратов, сочетающих компенсаторный механизм стимуляции нейротрансмиттерной функции и нейропротекторные свойства, связанные с подавлением митохондриального этапа развития каскада нейрональной гибели.

В результате комплексного исследования действия на митохондриальные структуры в рядах новых химических соединений различной структуры и модифицированных природных соединений выделены соединения–лидеры, обладающие митопротекторным действием и антиоксидантным потенциалом. В соответствии с данными по *in vitro* спектру активностей выбирались и клеточные модели нейродегенерации, на которых для

соединений-лидеров подтверждали нейропротекторный потенциал. Для нескольких из них впоследствии проведены расширенные испытания их эффективности *in vivo* и в настоящее время проводятся доклинические испытания безопасности, что может свидетельствовать о практической значимости данной работы. Важно отметить, что и нейрорегенеративный потенциал (стимуляция нейрогенеза фтор-содержащими аналогами димебона), и ослабление судорожной активности в присутствии триптаминового производного природного соединения секурина, также могут быть связаны со способностью этих соединений снижать готовность митохондрий к запуску каскада клеточной гибели.

Диссертационная работа Шевцовой Е.Ф. построена традиционным образом и состоит из следующих основных разделов: «ВВЕДЕНИЕ», «ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР», «МЕТОДЫ», «РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ», «ВЫВОДЫ» и «СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ» (включающий 303 ссылки). Нужно отметить, что материалы данной диссертационной работы представлены на значительном числе международных и российских конференций и отражены в 33 статьях, напечатанных в рецензируемых журналах, индексируемых в Web of Science, Scopus, RSCI, причём 18 статей опубликовано в высокорейтинговых журналах 1 и 2 квартилей. Это несомненно подтверждает научную значимость работы и выбранного автором направления. Кроме того, Шевцова Е.Ф. является членом коллектива авторов 5 патентов, что подчёркивает практическую значимость работы.

Несомненно, что направление работ разработано лично автором, данные получены им лично или под его непосредственным руководством. Автор всесторонне проанализировала полученные результаты, сделала обобщающие выводы.

Выводы диссертационного исследования полностью обоснованы и соответствуют задачам работы. Автореферат диссертации Шевцовой Е.Ф. «Митохондрии как мишень действия препаратов для лечения

нейродегенеративных заболеваний» и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

Имеется ряд вопросов к автору, которые связаны скорее с направлениями не отраженных в диссертации или будущих работ. Так, учитывая ключевую роль феномена митохондриальной проницаемости в запуске процесса апоптоза, можно предположить, что разработанная система методов или часть этих методов может быть использована и при первичном скрининге потенциальных лекарственных препаратов для лечения гиперпролиферативных заболеваний, в частности – онкологических заболеваний. Проводятся ли работы, направленные на решение этой проблемы? Второй вопрос связан с обсуждаемой автором потенциальной общностью ионотропных рецепторов и определённых митохондриальных структур. Болезнь Альцгеймера часто связывают именно с недостаточностью холинэргической нейротрансмиссии, а в литературном обзоре автор упоминает о наличии в мембране митохондрий структур с большой степенью сходства с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами. Проводились ли исследования по оценке влияния известных или новых лигандов этих рецепторов на митохондриальные характеристики? И третий вопрос – в работе обсуждаются в качестве двух перспективных соединений-лидеров для препарата ТГ-2112х и ТГ-2113х. В чем их принципиальное отличие в действии на митохондрии и как это проявляется в эффективности их нейропротекторного действия?

В работе имеются опечатки, например, на странице 27 – «соэнзим» Q вместо коэнзим Q; на странице 33 – скомпроментированных вместо скомпрометированных, на странице 51 - ацетиохолиновые вместо ацетилхолиновые. Возникшие вопросы или незначительное количество найденных опечаток ни в малейшей степени не влияют на положительную оценку данной работы.

Докторская диссертация Шевцовой Елены Феофановны «Митохондрии как мишень действия препаратов для лечения нейродегенеративных

заболеваний» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научной проблемы определения стратегии создания нейропротекторных лекарственных препаратов на основе их влияния на митохондриальные характеристики, а также получены практические результаты, отображённые как в патентах, так и в определении соединений-лидеров, проходящих в настоящее время доклинические испытания как потенциальные лекарственные препараты. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, обладает очевидной актуальностью и научной новизной и имеет как фундаментальное, так и практическое значение.

Результаты работы соответствуют паспорту специальности 03.01.04 – «Биохимия» (химические науки), в частности по области исследования: п.5. «Анализ и синтез биологически активных веществ, выяснение их физиологического действия и возможностей применения полученных веществ в медицине и других отраслях народного хозяйства»; п.10 «Теоретические и прикладные проблемы природы и закономерностей химических превращений в живых организмах, молекулярных механизмов интеграции клеточного метаболизма, связей биохимических процессов с деятельностью органов и тканей, с жизнедеятельностью организма для решения задач сохранения здоровья человека...».

По актуальности, новизне, практической значимости результатов, объёму проведенных исследований и методическому уровню диссертационная работа полностью соответствует требованиям пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова», предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора химических наук и оформлена согласно Приложениям №5,6 «Положения о диссертационном совете Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова».

Автор диссертационной работы, Шевцова Елена Феофановна, безусловно заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 03.01.04 – «Биохимия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук

зав. лабораторией химической энзимологии ФИЦ Биотехнологии РАН

Ярополов Александр Иванович

«1» марта 2021 года

Контактные данные:

Тел.: +7 (495) 954-44-77; E-mail: yaropolov@inbi.ras.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.15 – «Химическая кинетика и катализ» (доктор химических наук).

Адрес места работы:

119071 г. Москва. Ленинский проспект, дом 33. строение 2,

лаборатория химической энзимологии Института биохимии им.А.Н.Баха

Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»

Российской академии наук» (ФИЦ Биотехнологии РАН)

Тел. +7 (495) 954-52-83; e-mail: info@fbras.ru

