

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы БАХТЮКОВА Андрея Андреевича «Исследование биологической активности и молекулярных механизмов действия низкомолекулярных агонистов рецептора лютеинизирующего гормона на основе тиенопиримидиновых производных», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия

Диссертационная работа Бахтюкова Андрея Андреевича представляет значительный интерес для биохимии, фундаментальной медицины и вспомогательных репродуктивных технологий, так как посвящена разработке и изучению биологической активности новых соединений тиенопиримидинового ряда с различными функциональными заместителями, которые являются низкомолекулярными аллостерическими агонистами рецептора лютеинизирующего гормона. В отличие от гонадотропинов, которые связываются с ортостерическим сайтом рецептора, расположенным во внеклеточном N-концевом домене и стимулируют несколько сигнальных каскадов, аллостерические агонисты проникают непосредственно в трансмембранный канал рецептора лютеинизирующего гормона и селективно регулируют только какой-то один сигнальный каскад, например, цАМФ-зависимый. Это свойство аллостерических агонистов рецептора лютеинизирующего гормона очень важно для разработки новых лекарственных препаратов, направленных исключительно на регуляцию стероидогенной функции яичников и семенников, не оказывая при этом влияния на рост и пролиферацию.

Объем экспериментальной работы достаточно большой, автор проанализировал в экспериментах *in vitro* семь впервые разработанных и синтезированных соединений (ТП) и показал их способность специфично активировать аденилатциклазу в тестикулярных мембранах, что приводит к повышению уровня цАМФ. В экспериментах *in vivo*, при различных способах введения препаратов, он исследовал влияние ТП на продукцию тестостерона, контролируемую через цАМФ-зависимый путь, клетками Лейдига и выделил наиболее активное соединение – ТП03, молекулярные механизмы влияния которого на систему стероидогенеза и были им далее детально изучены.

Один из разделов работы посвящен оценке эффективности ТП для коррекции андрогенного дефицита, который возникает при естественном старении и при сахарном диабете 1 типа.

Наиболее значимым для репродуктивной медицины и фармакологии является вывод о том, что соединение ТП03 повышает уровень тестостерона в крови, усиливает синтез тестостерона и его прекурсоров в семенниках и стимулирует экспрессию генов рецептора ЛГ/ХГЧ, белка StAR и цитохрома P450c17 более мягко и устойчиво во времени по сравнению с фармакологическим препаратом, хорионическим гонадотропином человека. Это позволяет применять ТП03

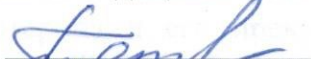
длительное время без снижения экспрессии гена рецептора лютеинизирующего гормона и, следовательно, избежать развития десенситизации к гонадотропинам, которая наступает при длительном применении хорионического гонадотропина человека.

Исследование проведено на хорошем методическом уровне – автор применил радиоизотопные методы анализа, иммуноферментный анализ, метод полимеразной цепной реакции в реальном времени, для решения поставленных задач им была выделена первичная культура клеток Лейдига, получены мембранные фракции из семенников, создана экспериментальная модель стрептозотоцинового сахарного диабета. Выбранные методы соответствуют цели исследования и являются современными общепринятыми методами биохимии и физиологии.

В автореферате диссертации представлено основное содержание работы. Основные результаты изложены логично и соответствуют положениям, выносимым на защиту. По материалам диссертации опубликовано 10 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Выводы адекватны поставленным задачам и являются квинтэссенцией полученных экспериментальных результатов. Диссертационная работа Бахтюкова А.А. заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к работе не имеется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа БАХТЮКОВА Андрея Андреевича «Исследование биологической активности и молекулярных механизмов действия низкомолекулярных агонистов рецептора лютеинизирующего гормона на основе тиенопиримидиновых производных», по актуальности поставленных задач, современным методам исследования, новизне и значимости экспериментальных данных соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменением Постановления Правительства РФ 21 апреля 2016 г. № 335), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда
Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им.В.А. Алмазова»
Минздрава России, к.б.н.  Петросян Мария Анатольевна

«27» марта 2020 года



Юлия Степановна
Заведующий

Юлия Степановна
Ивановна
Ивановна
Ивановна