

ОТЗЫВ

научного консультанта на диссертационную работу

«Механизм регуляции чувствительности инсулинового рецептора в нейронах»,
представленную Помыткиным Игорем Анатольевичем на соискание ученой степени
доктора биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Диссертационная работа Помыткина И.А. посвящена исследованию механизма регуляции чувствительности инсулинового рецептора в нейронах. Актуальность работы связана с тем, что нарушения биологического ответа на инсулин в мозге наблюдаются при диабете 2 типа, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме, а также при других заболеваниях, для которых по-прежнему отсутствует эффективная фармакотерапия. В частности, инсулиновая резистентность, возникающая в острейшем периоде ишемического инсульта, препятствует восстановлению функций мозга в долгосрочной перспективе (до 7 лет), как было показано в опубликованных клинических исследованиях. Таким образом, исследование механизма регуляции чувствительности инсулинового рецептора дает представление о причинах нарушений биологического ответа на инсулин в нейронах и создает предпосылки для разработки новых подходов к лечению заболеваний центральной нервной системы.

Представленная докторская диссертация является итогом многолетней научной работы соискателя по изучению факторов, влияющих на активацию инсулиновых рецепторов в ответ на инсулин. Соискатель впервые выявил роль митохондрий как непосредственного участника инсулиновой сигнализации. В ранних работах соискатель показал, что в ответ на инсулин митохондрии печени и сердца генерируют сигнальную перекись водорода, участвующую в ингибировании протеинтирозинфосфатаз, негативных регуляторов фосфорилирования (т.е., активации) инсулинового рецептора, причем роль источника сигнальной H_2O_2 играет реакция окисления сукцината комплексом II митохондрий. Скорость генерации сигнальной H_2O_2 зависит от концентрации сукцината по гиперболическому закону Михаэлиса-Ментен, на основании чего соискатель предложил использовать сукцинат и его производные в качестве средств лечения инсулиновой резистентности. Этот же механизм регуляции чувствительности инсулинового рецептора соискатель обнаружил в нейронах, где также была показана роль митохондрий как источника окислительного сигнала инсулина, регулирующего фосфорилирование инсулинового рецептора, т.е., посттрансляционную модификацию имеющую решающее значение для активации инсулинового рецептора. Соискатель обнаружил неизвестный ранее эффект сверхчувствительности фосфорилирования инсулинового рецептора в нейронах к окислительному сигналу инсулина, когда инсулин активирует рецептор только при условии, что окислительный сигнал (H_2O_2) достигает порогового значения, что позволило соискателю сформулировать условия возникновения инсулиновой резистентности в нейронах по причине дисфункции механизма генерации окислительного сигнала. В процессе подготовки диссертационной работы соискатель обобщил результаты многолетних исследований, согласно которым механизм регуляции чувствительности инсулинового рецептора представляет собой сигнальный путь, предшествующий фосфорилированию (т.е., активации) инсулинового рецептора и регулирующий активацию

инсулинового рецептора в нейронах, где основным участником является митохондрия, генерирующая окислительный сигнал в ответ на инсулин, и этот сигнал необходим для принятия решения об активации инсулинового рецептора в ответ на инсулин. Согласно результатам, полученным соискателем, нарушения в генерации окислительного сигнала ведут к развитию инсулиновой резистентности. В числе обнаруженных соискателем факторов подавляющих окислительный сигнал инсулина и активацию инсулинового рецептора в нейронах является деполяризация митохондрий. Выявленный соискателем механизм регуляции углубляет понимание причин возникновения центральной инсулиновой резистентности и открывает перспективы разработки новых практических подходов к лечению широкого круга заболеваний, связанных с инсулиновой резистентностью.

Опираясь на выявленный в механизм регуляции чувствительности инсулинового рецептора в нейронах соискатель установил одну из причин, приводящих к развитию инсулиновой резистентности в условиях глутаматной эксайтотоксичности, основного поражающего фактора острейшей фазы ишемического инсульта. Глутамат вызывает деполяризацию митохондрий нейронов, что ведет к немедленному развитию инсулиновой резистентности вследствие гипофосфорилирования самого рецептора и нижележащих киназ каскада передачи сигнала рецептора инсулина. Соискатель предложил рассматривать гипофосфорилирование инсулинового рецептора в условиях глутаматной эксайтотоксичности как новую биомишень для разработки средства лечения ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде, когда именно постинсультная инсулиновая резистентность является одним из барьеров препятствующих восстановлению функций мозга и постинсультной реабилитации.

Соискатель лично синтезировал нейрональный инсулин-сенситайзер, дихолинсукцинат, работающий как усилитель фосфорилирования инсулинового рецептора в нейронах в ответ на инсулин, разработал план и координировал тестирование дихолинсукцината на биомоделях церебральной ишемии. Соискатель разработал схему синтеза дихолинсукцината фармакопейного качества. Дихолинсукцинат представляет собой первый нейрональный инсулин-сенситайзер, действующий на уровне фосфорилирования (т.е., активации) инсулинового рецептора, что отличает его от остальных известных инсулин-сенситайзеров непрямого действия (метформин, ингибиторы PPAR- γ , агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида 1), мишенями которых служит не сам инсулиновый рецептор, а сигнальные пути, взаимодействующие с сигнальными путями инсулина.

Практическая значимость диссертационной работы Помыткина И.А. связана с разработкой препарата для лечения ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде на основе нейронального инсулин-сенситайзера дихолинсукцината. Следующие научные положения, результаты и выводы диссертационной работы Помыткина И.А. внедрены в разработку оригинального препарата Дирекорд компанией ООО «Эллара» (Россия):

- дихолинсукцинат, впервые синтезированный Помыткиным И.А., в качестве действующего вещества в составе препарата Дирекорд, его способ синтеза и методы анализа в составе фармсубстанции и лекарственной формы препарата, а также показания к

применению (патенты РФ №№ RU2228174C2, RU2281765C1, RU2281766C1; евразийские патенты №№ EA017094B, EA016274B1, EA019584B1);

- механизм регуляции чувствительности инсулиновых рецепторов в нейронах дихолинсукцинатом как обоснование механизма действия препарата Дирекорд;

- выбор дозы и способы применения дихолинсукцината при проведении полного комплекса доклинических исследований эффективности и безопасности препарата Дирекорд, которые успешно завершены;

- выбор дозы и способа применения дихолинсукцината в составе препарата Дирекорд при проведении клинических исследований I, II и III фазы по показанию лечение ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде. Клинические исследования препарата успешно завершены и препарат в настоящее время находится на стадии получения регистрационного удостоверения в Минздраве РФ.

Важность полученного клинического результата с использованием дихолинсукцината как действующего вещества для лечения ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде состоит в том, что для нейрореабилитации пациентов перенесших инсульт до сих пор нет эффективного коммерчески доступного лекарственного средства. Подтвержденная клиническая эффективность дихолинсукцината открывает как перспективу применения этого препарата в практической медицине, так и перспективу для разработки новых лекарственных средств в предложенном соискателем новом классе нейрональных инсулин-сенситайзеров, действие которых основано на знании механизма регуляции чувствительности инсулинового рецептора в нейронах выявленного в диссертационной работе соискателя.

Помыткин И.А. окончил в 1979 г. Химический факультет Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова по специальности «химия». В 1983 г. ему присуждена ученая степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия. В период подготовки докторской диссертации он работал в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» в должностях старшего научного сотрудника Лаборатории прикладной биотехнологии и биофармации (2018-2020 гг.), заместителя директора по научной работе (с 2020 г. – по настоящее время). При выполнении диссертационной работы автор проявил себя как состоявшийся, самостоятельный и квалифицированный исследователь, обладающий широтой и глубиной знаний, способный проявлять и проявляющий себя как зрелый ученый, руководитель научного направления.

Высокая научная и практическая ценность результатов, полученных Помыткиным И.А., подтверждается публикациями в рейтинговых журналах и патентами на изобретения. По результатам диссертации опубликовано 25 статей в зарубежных и отечественных журналах из списка ВАК, в том числе 8 из них входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору The SCImago Journal Rank (SJR) of Scopus в год публикации. По результатам диссертации получено 13 патентов на изобретение, в том числе из них 3 патента Российской Федерации, 3 патента Евразии, 1 Европейский патент, 3 патента США, 1 патент Японии и 3 патента КНР.

Положения диссертации полностью соответствуют паспорту научной специальности 1.5.4. – Биохимия (отрасли науки – биологические, медицинские, сельскохозяйственные, ветеринарные) и направлениям исследований п.7 «Гормоны. Механизмы передачи гормональных сигналов. Биохимическая эндокринология в норме и при патологии» и п.11 «Биохимические/метаболические/энергетические процессы в тканях и органах организма в норме и при патологии. Функциональная и клиническая метаболомика в норме и при патологии».

Учитывая изложенное, считаю, что данная диссертация удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к докторским диссертациям, а её автор, Помыткин Игорь Анатольевич, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Научный консультант,
доктор медицинских наук, профессор,
директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки «Научный центр
биомедицинских технологий Федерального
медико-биологического агентства»

В.Н. Каркищенко

*Подпись Каркищенко В.Н. завершено
Уполномоченная Юлия Карров
Чайкина Е.С. Июнь 22.08.17*

