

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Никифорова Дмитрия Михайловича «Изучение фармакологического профиля оригинальных дипептидных миметиков нейротрофина-3», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология».

Диссертационная работа Никифорова Д.М. посвящена изучению фармакологических эффектов *in vivo* димерных дипептидных миметиков отдельных петель NT-3, синтезированных и сконструированных в ФИЦ «Оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» под руководством член-корр. РАН Гудашевой Т.А. Белки семейства нейротрофинов привлекают большое внимание в связи с их нейропротекторными и нейрорегенеративными свойствами, а также в связи с их фундаментальной ролью в поддержании нейропластичности. Нейротрофины обладают высоким потенциалом для лечения нейродегенеративных и психических заболеваний, однако их клиническое применение ограничено неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами и риском развития серьезных побочных эффектов.

Низкомолекулярные миметики нейротрофинов, в основном NGF и BDNF, разрабатываются рядом зарубежных научных групп с начала 1990-х годов в качестве потенциальных лекарственных средств. На настоящий момент три соединения находятся на стадии клинических исследований как средства лечения болезни Альцгеймера и глазных заболеваний. NT-3, в отличие от других нейротрофинов, взаимодействующих только с одним специфическим типом Trk рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC), активирует все эти рецепторы, с наибольшей аффинностью связываясь с NT-3. Таким образом, NT-3 может быть потенциально активен в отношении большинства популяций нейронов и частично замещать функции других нейротрофинов. Доклинические и клинические исследования свидетельствуют о перспективности NT-3 в

отношении нейродегенеративных заболеваний, ишемических и травматических повреждений ЦНС, депрессии, тревожных расстройств, шизофрении. Низкомолекулярным миметикам NT-3 посвящены лишь единичные научные статьи, и на настоящий момент опубликована только одна зарубежная статья, в которой описываются *in vivo* эффекты миметика NT-3 на модели травмы мозга у мышей.

Таким образом, диссертационная работа Никифорова Д.М., в результате которой были впервые выявлена андепрессивная, анксиолитическая, мнемотропная и нейропротекторная активности у дипептидных миметиков NT-3, является актуальной и обладает высокой степенью новизны. Работа имеет фундаментально-научную ценность, которая заключается в том, что с использованием миметиков отдельных петель NT-3 в качестве молекулярных инструментов, были получены данные, свидетельствующие о преимущественной роли 4-й петли нейротрофина в реализации фармакологической активности. Практическая значимость работы обусловлена тем, что соединение-лидер (дипептид ГТС-302), активное *in vivo* в широком диапазоне доз (0,5-10 мг/кг) при системном введении, включая пероральное, и реализующее спектр фармакологической активности, характерный для полноразмерного NT-3, может стать основой для разработки лекарственного средства с новым механизмом действия.

Цель диссертационного исследования четко сформулирована и направлена на решение важной проблемы в области возможностей преодоления ограничений применения NT-3 с помощью его низкомолекулярных миметиков, задачи логически взаимосвязаны, последовательны и полностью раскрывают цель работы.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием классических фармакологических подходов. Исследования проведены на выборках животных достаточного объема, с использованием необходимых контролей, дизайн экспериментов отвечает современным требованиям.

Выводы хорошо аргументированы, соответствуют задачам исследования и полностью подтверждаются полученными экспериментальными данными.

Таким образом, на основании автореферата можно сделать заключение, что диссертационная работа Никифорова Дмитрия Михайловича «Изучение фармакологического профиля оригинальных дипептидных миметиков нейротрофина-3» является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Никифоров Дмитрий Михайлович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией функциональной синаптологии
Института мозга ФГБНУ РЦНН
кандидат биологических наук

Р.В. Кондратенко
МОУ. 20262.

Подпись Кондратенко Р.В.

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБНУ РЦНН
кандидат медицинских наук



Д.В. Сергеев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук», Институт мозга
105064, г. Москва, пер. Обуха, д. 5, стр. 2.