

ОТЗЫВ

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

Нейротрофины – группа структурно гомологичных белков, регулирующих различные аспекты жизненного цикла и функционирования нейронов. У млекопитающих это семейство включает фактор роста нервов (NGF), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), нейротрофин-3 и нейротрофин-4. Снижение функциональной активности нейротрофинов играет роль в патогенезе большинства нейродегенеративных и психических заболеваний. В связи с этим нейротрофины представляют интерес для разработки лекарственных препаратов. Попытки использования полноразмерных нейротрофинов для лечения нейродегенеративных заболеваний, оказались безуспешными из-за их быстрой биodeградации и слабой способности проникать через биологические барьеры, а также из-за серьезных побочных эффектов, обусловленных плеiotропностью действия этих белков. В настоящее время разрабатываются такие доставки нейротрофинов в ЦНС, как генная и клеточная терапия, использование нанопереносчиков и биосовместимых гидрогелей. Альтернативой является создание низкомолекулярных миметиков нейротрофинов. Объектом исследования Никифорова Д.М. стали димерные дипептидные миметики нейротрофина-3 (NT-3), сконструированные и синтезированные в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» с использованием оригинальной стратегии, ранее успешно апробированной при создании дипептидных миметиков NGF и BDNF. Дипептидные миметики NT-3 могут лечь в основу разработки потенциальных средств лечения таких социально-значимых заболеваний, в которые вовлечен полноразмерный нейротрофин, как депрессия, тревожные расстройства, шизофрения, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет и др. Таким образом, диссертационная работа Никифорова Д.М. является актуальной.

Новизна диссертационной работы состоит в том, что автором впервые были выявлены фармакологические эффекты *in vivo* для дипептидных миметиков NT-3. С использованием классических фармакологических тестов и моделей автором были отобраны соединения, обладающие антидепрессантоподобной, анксиолитической, ноотропной и нейропротекторной активностью.

Диссертационная работа обладает научной значимостью. Автором было установлено, что в ряду дипептидных миметиков NT-3 активны только соединения, сконструированные на основе 4-й петли нейротрофина, но не на основе 2-й и 3-й петель,

что свидетельствует о преимущественной роли 4-й петли в реализации фармакологических эффектов. Для двух наиболее активных соединений (ГТС-301 и ГТС-302) показана взаимосвязь между набором реализуемых эффектов и паттернами активации пострецепторных сигнальных каскадов нейротрофиновых Trk рецепторов. Так, антидепрессантоподобную активность при остром введении проявлял только ГТС-302, активирующий PI3K/Akt и MAPK/ERK сигнальные каскады, но не ГТС-301, который не активировал PI3K/Akt. Практическая значимость работы состоит в том, что соединение-лидер ГТС-302, проявляющее антидепрессантоподобную, анксиолитическую, ноотропную и нейропротекторную активность при системном введении, включая пероральное, в широком диапазоне доз (0,5-10 мг/кг), может лечь в основу разработки лекарственного препарата с NT-3-подобным механизмом действия.

Дизайн исследования построен грамотно и логично. Достоверность результатов подтверждается репрезентативностью выборок, применением адекватных фармакологических и статистических методов. Выводы хорошо обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

Заключение

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.

Урусов Феликс Анатольевич
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник

лаборатории генетических технологий в создании лекарственных средств Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний имени Е.В. Марциновского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
Почтовый адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон: +7-965-373-38-72. Адрес электронной почты: flanger.fx@mail.ru

09.07.2016
[Подпись]

ПОДПИСА
Начальник
отдела кадров
«*[Подпись]*»

