

Отзыв официального оппонента доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника ФГБНУ «НИИОПП» Надежды Николаевны Хлебниковой на диссертационную работу Никифорова Дмитрия Михайловича «Изучение фармакологического профиля оригинальных дипептидных миметиков нейротрофина-3», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность исследования. Открытие фактора роста нервов (NGF) в 1951 году Ритой Леви-Монтальчини стало ключом к пониманию сложных процессов дифференцировки нервных клеток, их выживания и функционирования. Эндогенные белки семейства нейротрофинов (нейротрофический фактор мозга (BDNF), фактор роста нервов (NGF), про-NGF, нейротрофины-3 и -4 (NT-3, NT-4), являются одними из основных регуляторов жизненного цикла и функций нейронов. Для поддержания оптимального «уровня здоровья» как на локальном, так и на системном уровне организму требуются ресурсы (пластические и энергетические) и эффективная регуляция и координация работы всех структур, осуществляемая нейро-иммунно-эндокринной системой. Существует множество путей, ведущих к переходу от здорового к болезненному фенотипу, ассоциированному со снижением продолжительности и качества жизни. Однако путей в обратном направлении, то есть способов терапии различных заболеваний, не так уж много. Таким образом, вопрос о патогенетических механизмах различных болезней (в том числе, психических и нейродегенеративных) и фармакологической коррекции нарушений и дисфункций остается открытым. Накоплено большое количество данных о вовлеченности нарушений нейротрофинового сигналинга в патогенез широкого спектра неврологических и психических заболеваний. Это стимулировало рост интереса к применению нейротрофинов в качестве фармакотерапевтических агентов с нейропротекторными и нейрорегенеративными свойствами. Предложен даже термин «трекины» (trackins), обозначающий препараты, воздействующие на тирозин-рецепторную киназу (Trk), которые играют агонистическую или антагонистическую роль в

функционировании Trk-рецепторов. Нейротрофины показали свою эффективность в доклинических исследованиях, однако попытки их клинического применения оказались неуспешными, что связано с низкой биодоступностью и развитием тяжелых побочных эффектов, таких как гипералгезия и потеря веса. Для преодоления этих ограничений разрабатываются низкомолекулярные миметики NGF, BDNF и NT-3, некоторые из которых находятся на разных стадиях доклинических и клинических исследований.

Объектом настоящего исследования стали димерные дипептидные миметики отдельных петель NT-3, сконструированные и синтезированные в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» под руководством члена-корреспондента РАН Гудашевой Т.А. NT-3 обладает уникальной особенностью, отличающей его от других белков семейства нейротрофинов. В отличие от других представителей этого семейства, реализующих свои функции за счет взаимодействия с одним специфическим типом нейротрофиновых тирозинкиназных Trk рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC), NT-3 способен взаимодействовать со всеми типами Trk рецепторов. Таким образом, NT-3 способен проявлять защитные и трофические эффекты в отношении большинства популяций нейронов, что предположительно может ему позволить частично компенсировать функции других нейротрофинов в условиях их дефицита. Следует отметить, что, в отличие от низкомолекулярных миметиков NGF и BDNF, которым посвящены сотни научных статей, миметики NT-3 упоминаются лишь в единичных работах, и на настоящий момент в доступной литературе отсутствуют данные об их эффектах *in vivo*. В связи с вышеизложенным, не вызывает сомнения актуальность диссертационной работы Никифорова Д.М., посвященной изучению *in vivo* фармакологического профиля дипептидных миметиков NT-3.

Степень достоверности результатов, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Результаты диссертационной работы Никифорова Д.М. были получены в экспериментах, основанных на широко применяемых валидированных методах. Фармакологическая активность миметиков NT-3 изучалась в стандартных тестах и моделях, на репрезентативных выборках животных двух видов (мыши и крысы) с

использованием всех необходимых контролей. Обработка данных проведена адекватными статистическими методами, результаты корректно интерпретированы на базе современных представлений о механизмах нейротрофинового сигналинга. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, соответствуют цели и задачам исследования, убедительно аргументированы и логично вытекают из результатов и их обсуждения.

Новизна результатов исследования. Важной особенностью диссертационной работы Никифорова Д.М. является сочетание поведенческих, биохимических, гистологических методик, позволивших получить принципиально новые научные результаты. Впервые было установлено, что дипептидные миметики отдельных петель NT-3 в экспериментах *in vivo* при системном введении, включая пероральное введение, проявляют антидепрессантоподобную, анксиолитическую и мнемотропную активности, характерные для полноразмерного нейротрофина. В ходе поведенческого тестирования было отобрано соединение-лидер - дипептид ГТС-302 - сочетающее антидепрессантоподобную, мнемотропную, анксиолитическую и нейропротекторную активности. Антидепрессантоподобная активность ГТС-302 была подтверждена не только на модели принудительного плавания, но и на модели хронического социального стресса на мышах. Оригинальные данные по нейропротекторной активности ГТС-302 были получены на модели ишемического инсульта на крысах. На примере антидепрессантоподобной активности была показана куполообразная зависимость эффекта ГТС-302 от дозы, характерная для регуляторных пептидов. У дипептидов ГТС-301 и ГТС-302 выявлена взаимосвязь фармакологических профилей с паттернами активации пострецепторного сигналинга. Приоритетность исследования подчеркивается тем, что на настоящий момент в доступной литературе отсутствуют данные об *in vivo* эффектах низкомолекулярных миметиков NT-3.

Научно-практическая значимость результатов исследования. Диссертационное исследование Никифорова Д.М. расширяет научные представления о механизмах нейротрофинового сигналинга. Фундаментальное значение работы заключается в том, что с помощью дипептидных миметиков отдельных петель NT-3 как молекулярных инструментов было показано, что

именно 4-я петля нейротрофина является основной для реализации фармакологической активности. Дипептидные миметики 2-й и 3-й петель, которые также изучались в настоящем исследовании, оказались неактивными.

Практическая значимость работы состоит в том, что системно-активные дипептидные миметики NT-3 могут стать основой для разработки лекарственных средств с нейротрофинергическим механизмом действия для лечения социально-значимых психических и неврологических заболеваний, таких как депрессия, тревожные расстройства, нарушения памяти, инсульт и др., в патогенез которых вовлечен полноразмерный нейротрофин.

Оценка содержания и качества оформления диссертации, степень завершенности исследования. Диссертационная работа Никифорова Д.М., изложенная на 132 страницах печатного текста, построена по традиционному принципу и включает рекомендованные ВАК разделы: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты и их обсуждение, Заключение, Выводы, а также раздел Практические рекомендации. Завершает диссертацию список процитированной литературы, включающий 8 отечественных и 199 зарубежных источников (из них 55 работ опубликованы за последние 10 лет). Работа содержит 8 таблиц и 14 рисунков.

Во Введении обосновывается актуальность, новизна работы, ее фундаментально-научная и практическая значимость, четко сформулирована цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы отражает все основные сведения о структуре NT-3 и его основного рецептора TrkC, распределении их в головном мозге, функциях NT-3, его вовлеченности в патогенез психических и нейродегенеративных заболеваний, о попытках клинического применения NT-3 и об известных на настоящий момент его низкомолекулярных миметиках.

Методическая часть содержит достаточно детальное описание использовавшихся тестов и моделей, включая физиологический смысл и обоснование выбора данных подходов, дизайна экспериментов, методов статистической обработки.

В разделе «Результаты и их обсуждение» подробно и логично описаны полученные данные по изучению разных видов фармакологической активности (антидепрессантоподобной, анксиолитической, мнемотропной,

нейропротекторной) дипептидных миметиков NT-3, приводится сопоставление выявленных эффектов миметиков NT-3 с литературными данными о физиологических функциях полноразмерного нейротрофина, обосновывается выбор соединения-лидера ГТС-302, обсуждаются различия в фармакологических эффектах миметиков 4-й петли NT-3 ГТС-301 и ГТС-302 на основе выявленных ранее в экспериментах *in vitro* различий в паттернах активации пострецепторных сигнальных каскадов.

В заключении структурированы и проанализированы основные результаты диссертационной работы, обозначены перспективы их дальнейшего научно-практического использования.

Выводы соответствуют поставленным задачам, полностью обоснованы и логично вытекают из результатов и их обсуждения.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

Полнота публикаций по теме диссертационной работы. Основные результаты диссертационной работы Никифорова Д.М. отражены в 7 научных статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 тезисах, опубликованных по материалам, представленным на всероссийских и международных конференциях, 1 патенте РФ («Димерные дипептидные миметики нейротрофина-3»).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация Никифорова Д.М. по совокупности методов исследования и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, в частности п. № 1, п. № 4, п. № 6.

Замечания и вопросы по диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. По представлению результатов в тексте диссертации и в автореферате есть несколько вопросов, которые нуждаются в уточнении, не снижая положительную оценку выполненной работы и её научно-практическую значимость:

1. При скрининге дипептидных миметиков по антидепрессантоподобной активности в тесте вынужденного плавания препаратом сравнения был амитриптилин. В таблице 3 (пероральное введение препаратов) приведены

данные 2 экспериментов, в каждом из которых эффект амитриптилина рассчитывался по своему контролю. В таблицах 1 и 2 (в/б введение препарата) также приведены данные по нескольким экспериментам (в каждом свой контроль), но только одно значение снижения иммобильности на 41% для амитриптилина. Каким образом рассчитывали этот показатель?

2. В работе показана стереоспецифичность антидепрессантоподобной активности ГТС-301 в тесте вынужденного плавания (активны только LL и LD стереоизомеры). Есть ли какие-то данные по фармакологической стереоспецифичности ГТС-302, который кажется более перспективным в качестве антидепрессанта?

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли также вопросы дискуссионного характера:

1. Дипептидный миметик 4-й петли NT-3 ГТС-302 показал много положительных психотропных эффектов. Выявлены ли какие-то побочные эффекты (или каких нежелательных реакций можно ожидать) для исследованных дипептидов?

2. Миметики 2-й и 3-й петель NT-3 не обнаружили антидепрессантных свойств и были исключены из дальнейшего исследования. Есть ли у них перспективы использования в терапии других заболеваний?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Никифорова Дмитрия Михайловича «Изучение фармакологического профиля оригинальных дипептидных миметиков нейротрофина-3», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи – выявлению в ряду дипептидных миметиков NT-3 соединений с нейропсихотропной и нейропротекторной активностью, перспективных для дальнейшей разработки в качестве лекарственных препаратов с нейротрофинергическим механизмом действия, соответствует паспорту заявленной специальности.

По актуальности темы, научной новизне, методическому уровню, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости

полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2025), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Никифоров Дмитрий Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник ФБГНУ «НИИОПП»,
доктор биологических наук
(специальность: 14.03.03 –
патологическая физиология)



Н.Н. Хлебникова

« 21 » 07 2026 г.

Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8,
Тел. , +7 (499) 151-17-56 e-mail: nanikh@yandex.ru

Подпись д.б.н. Хлебниковой Н.Н. заверяю:

Ученый секретарь
ФБГНУ «НИИОПП»
кандидат медицинских наук



Кожевникова Елена Николаевна