

В диссертационный совет 24.1.183.02,
созданный на базе ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и
перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий»

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук
Яснецова Виктора Владимировича на диссертационную работу
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**

Актуальность работы

Как известно, нейротрофины играют фундаментальную роль в поддержании пластичности нервной системы, а их дефицит или нарушение функций ассоциированы с широким спектром неврологических и психических заболеваний. В доклинических исследованиях они продемонстрировали эффективность на *in vivo* моделях нейродегенеративных заболеваний, церебральной ишемии, травм головного и спинного мозга, периферических нейропатий, метаболических нарушений, офтальмологической патологии, депрессии, тревожных расстройств, состояний зависимости и др. Однако попытки клинического применения нейротрофинов оказались безуспешными, что было обусловлено их низкой биодоступностью, а также побочными эффектами, такими как гиперальгезия и потеря массы тела. В настоящее время единственным препаратом на основе нейротрофинов, внедренным в клиническую практику, является ценегермин – рекомбинантный человеческий фактор роста нервов (NGF), применяющийся в форме глазных капель для лечения нейротрофического кератита.

Для преодоления ограничений применения нейротрофинов рядом зарубежных научных групп разрабатываются их низкомолекулярные

миметики, обладающие улучшенным фармакологическим профилем, в частности не вызывающие гипералгезии. Несколько таких соединений находятся на стадии клинических исследований как средства фармакотерапии болезни Альцгеймера (миметик NGF LM11A-31, разрабатываемый компанией Pharmatrophix, и модулятор нейротрофиновых Trk рецепторов ACD856; AlzeCure Pharma), а также кератоконъюнктивита (миметик NGF D3; Mimetogen Pharmaceuticals).

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» членом-корреспондентом РАН Гудашевой Т.А. был предложен оригинальный подход для конструирования низкомолекулярных миметиков нейротрофинов, основанный на предположении о том, что основными фармакофорами при взаимодействии с Trk-рецепторами являются наиболее экспонированные дипептидные фрагменты β -изгибов шпилькообразных петель нейротрофинов. Это позволило получить наименьшие из возможных, димерные дипептидные миметики для перорального введения.

Объектом настоящего исследования стали димерные дипептидные миметики нейротрофина-3 (NT-3), обладающие *in vitro* нейропротекторной активностью и способные активировать специфические TrkC- и TrkB-рецепторы. В отличие от низкомолекулярных миметиков NGF и BDNF, которым посвящены десятки научных статей, они описаны лишь в единичных работах.

Таким образом, диссертационная работа Никифорова Д.М., посвященная изучению фармакологического профиля дипептидных миметиков NT-3 *in vivo*, является своевременной и актуальной.

Научная новизна исследования

В работе впервые была выявлена *in vivo* фармакологическая активность у дипептидных миметиков NT-3, включающая антидепрессантоподобную,

анксиолитическую, мнемотропную и нейропротекторную, характерные для полноразмерного нейротрофина.

Изученные вещества оказались эффективны при внутрибрюшинном введении, а для соединения-лидера дипептида ГТС-302 (гексаметилендиамид бис-(N-γ-оксибутирил-L-глутамил-L-аспарагина)) было показано, что указанные свойства сохраняются и при пероральном введении. При этом у данного вещества была продемонстрирована куполообразная зависимость эффекта от дозы, характерная для регуляторных пептидов.

Кроме того, для соединений ГТС-301 и ГТС-302 показана взаимосвязь между паттернами активации пострецепторных путей трансдукции сигнала Trk-рецепторов и фармакологическими профилями.

Научно-практическая значимость работы

С использованием дипептидных миметиков отдельных петель NT-3 установлено, что 4-я петля нейротрофина является основной для реализации его фармакологической активности. Продemonстрировано, что системно активные дипептидные миметики NT-3 могут стать основой для разработки лекарственных средств с новым механизмом действия для фармакотерапии социально значимых психических и неврологических заболеваний, в патогенез которых вовлечен полноразмерный нейротрофин (депрессия, тревожные расстройства, сосудистые и нейродегенеративные заболевания и др.).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В работе использованы стандартные валидированные фармакологические, биохимические и морфометрические методы. Выполненные эксперименты включали все необходимые контроли, объем выборок был достаточным для проведения корректной статистической обработки результатов. Статистическая обработка полученных результатов

проведена с помощью адекватных методов математической статистики, общепринятых в медико-биологических исследованиях. В совокупности это определяет достоверность полученных результатов, обоснованность сделанных на их основании выводов, положений, выносимых на защиту, и рекомендаций.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 132 страницах печатного текста, содержит 8 таблиц и 14 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами и их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 207 источников.

Во введении автором убедительно аргументирована актуальность исследования, определена ее новизна, фундаментальная научная ценность и практическая значимость. Сформулированные цель, задачи и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют паспорту специальности и раскрывают суть диссертационной работы.

Литературный обзор представляет собой подробный критический анализ актуальных публикаций, касающихся темы настоящего исследований. В нем систематизированы данные о структуре и физиологических функциях NT-3, механизме его действия, связи NT-3 с патогенезом нейродегенеративных и психических заболеваний, описанных в литературе его низкомолекулярных миметиках.

В главе «Материалы и методы» автор обосновывает выбор фармакологических тестов и моделей, четко и подробно описывает дизайн экспериментов, все осуществленные манипуляции, методы оценки измеряемых параметров и применявшиеся статистические методы, дает характеристику изучаемым веществам и лекарственным препаратам.

В главе 3 представлены результаты скрининга дипептидных миметиков отдельных петель NT-3 по антидепрессантоподобной активности, а также

исследования других фармакологических эффектов (анксиолитический, мнемотропный, нейропротекторный) активных соединений. Полученные результаты проанализированы с точки зрения литературных данных о биологических функциях NT-3 и его *in vivo* эффектах. Обоснован выбор соединения-лидера (ГТС-302). Различия фармакологических профилей ГТС-302 и его гомолога ГТС-301 обсуждены с точки зрения разницы в их паттернах активации пострецепторных путей трансдукции сигнала.

Заключение включает систематизацию и комплексный анализ ключевых результатов диссертационного исследования, а также перспективы дальнейшего применения полученных результатов.

Выводы непосредственно следуют из полученных данных, экспериментально обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

Основные научные результаты представлены в 11 работах, из них 7 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, 3 тезисов докладов в материалах научных съездов и конференций, а также патент РФ на изобретение.

Автореферат диссертации отражает ее содержание, основные положения и выводы, оформлен в соответствии с существующими требованиями.

Рассмотренные в диссертации вопросы соответствуют направлениям исследований, включенных в паспорт специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология: пп. № 1, 4 и 6.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний к работе нет. В ней присутствуют немногочисленные опечатки и стилистические неточности, не влияющие на общее положительное впечатление.

При ознакомлении с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. По какому показанию к применению наиболее перспективно было бы разрабатывать в дальнейшем соединение-лидер ГТС-302?

2. Тест вынужденного плавания на мышах проводился не в классическом варианте, с одной посадкой в цилиндры с водой, а в модификации с двумя посадками. С чем это связано?

3. Для чего изучалась стереоспецифичность антидепрессивного эффекта дипептида ГТС-301?

Приведенные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку работы.

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 фармакологически активных соединений, реализующих эффекты, характерные для полноразмерного нейротрофина, которые могут стать основой для разработки лекарственных средств с NT-3-подобным механизмом действия.

По актуальности темы, научной новизне, методическому уровню, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа Никифорова Д.М. полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842, 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:

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, заместитель заведующего отделом космической радиобиологии и фармакологии федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН)

Яснецов Виктор Владимирович

«15» июля 2026 г.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, 76А,
Тел. 8(499) 195-23-53, e-mail: vicyas@yandex.ru

Подпись д.м.н. Яснецова В.В. заверяю:

Ученый секретарь
ГНЦ РФ – ИМБП РАН,
доктор биологических наук



Левинских Маргарита Александровна