

УТВЕРЖДАЮ

ректор ФГБОУ ВО РязГМУ

Минздрава России

д.м.н., профессор Р.Е. Калинин

« 30 » 06 2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Никифорова Дмитрия Михайловича «Изучение фармакологического профиля оригинальных дипептидных миметиков нейротрофина-3», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность работы

Белки семейства нейротрофинов – NGF, BDNF, NT-3 и NT-4 – за счет своих нейропротекторных и нейрорегенеративных свойств привлекают большое внимание исследователей в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения широкого спектра нейродегенеративных, психических и ряда других заболеваний. NT-3, в отличие от других белков этого семейства, взаимодействующих с одним специфическим типом тирозинкиназных Trk рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC), обладает мультитаргетностью, активируя все типы Trk рецепторов, хотя с наибольшей аффинностью он связывается с TrkC. Таким образом, потенциально NT-3, помимо реализации специфических для него физиологических функций, может компенсировать функции других нейротрофинов при их недостаточности.

TrkC является превалирующим типом Trk рецепторов в голубом пятне, одном из ядер ствола мозга, которое играет центральную роль в физиологическом ответе на стрессовые стимулы и вовлечено в патофизиологию аффективных и тревожных

расстройств. В литературе для NT-3 описаны такие виды активности, как анксиолитическая, антидепрессантоподобная, когнитотропная, антидиабетическая, а также нейропротекторная и нейрорегенеративная. Клиническое применение нейротрофинов ограничено их неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами, а также нежелательными побочными эффектами за счет плейотропности их действия. Для преодоления этих ограничений рядом зарубежных научных групп разрабатываются фармакологически пригодные низкомолекулярные миметики NGF и BDNF, некоторые из которых находятся на разных стадиях доклинических и клинических исследований, при этом миметикам NT-3 посвящено лишь небольшое количество научных статей.

Объектом диссертационной работы Никифорова Д.М. стали оригинальные димерные дипептидные миметики отдельных петель NT-3, сконструированные и синтезированные в ФИЦ «Оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» под руководством член-корр. РАН Гудашевой Т.А. Изучение *in vivo* фармакологического профиля этих соединений, которому посвящена диссертационная работа Никифорова Д.М., обладает высокой актуальностью, поскольку закладывает основу для дальнейшей разработки потенциальных лекарственных средств с NT-3 – подобным механизмом действия.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы Никифорова Д.М. определяется тем, что впервые *in vivo* была выявлена фармакологическая активность у дипептидных миметиков NT-3. Дипептиды были активны при системном (внутрибрюшинном и пероральном) введении. Соединение-лидер ГТС-302, сочетало антидепрессантоподобную, анксиолитическую, мнемотропную и нейропротекторную активности. На примере антидепрессантоподобной активности выявлена куполообразная зависимость эффекта ГТС-302 от дозы, характерная для регуляторных пептидов.

Научно-практическая значимость результатов диссертации

Использование в работе Никифорова Д.М. миметиков разных петель NT-3 позволило установить, что именно 4-ая петля является основой для реализации фармакологической активности. Помимо фундаментально-научной, работа обладает

также практической ценностью, поскольку фармакологически-активные дипептидные миметики NT-3 могут стать основой для создания инновационных лекарственных средств с нейротрофинергическим механизмом действия.

Достоверность результатов работы, обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов работы подтверждается применением адекватных фармакологических тестов и моделей, биохимических и морфологических методов, релевантных методов статистической обработки. Дизайн экспериментов соответствует современным требованиям, выборки животных достаточного объема. Выводы хорошо обоснованы, соответствуют поставленным задачам и полученным результатам. Научные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из результатов исследования.

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа Никифорова Д.М. изложена на 132 страницах печатного текста, содержит 8 таблиц и 14 рисунков. Работа построена по классическому типу, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 8 отечественных и 199 зарубежных источников.

Во **введении** автором обоснована актуальность темы исследования, которая определяется перспективностью разработки дипептидных миметиков NT-3 как потенциальных лекарственных средств. Определена новизна, фундаментальная и научно-практическая значимость работы. Четко сформулированы цель и задачи исследования, положения выносимые на защиту, а также отражены использованные методологические подходы.

В **главе «обзор литературы»** приведены данные о структуре, механизмах действия и физиологических функциях NT-3. Большая часть раздела посвящена экспериментальным и клиническим исследованиям, раскрывающим связь NT-3 с патогенезом различных заболеваний и его терапевтический потенциал. В главе подробно рассмотрены вопросы участия NT-3 в процессах нейропластичности, выживания нейронов и когнитивных функций. В завершении отдела проанализированы литературные данные об известных на настоящий момент миметиках NT-3, включая

димерные дипептидные миметики, которые стали объектом настоящего исследования. Обзор выполнен на высоком научном уровне, логично структурирован и демонстрирует глубокую осведомленность автора в исследуемой области.

Материалы и методы исследования описаны в соответствующей главе.

Работа выполнена *in vivo* на 192 крысах-самцах Wistar, 942 мышах-самцах линии BALB/c и 90 мышах-самцах линии C57Bl/6. В ходе исследования автором оценивалась антидепрессантоподобная анксиолитическая, мнотропная и нейропротекторная активность миметиков NT-3. Автор детально излагает условия проведения поведенческих тестов для оценки указанных фармакологических эффектов, включая тест предпочтения сахарозы, тест нового объекта, приподнятый крестообразный лабиринт. Также описаны модели патологических состояний, в том числе ишемии головного мозга, гипоксии и хронического стресса. Достоинством работы является использование также методов молекулярно-биологического анализа, в частности вестерн-блота. Данная глава отличается высокой степенью детализации, что обеспечивает воспроизводимость результатов. Полученные результаты анализировались адекватными статистическими критериями.

В разделе **«Результаты и обсуждение»** представлены данные по фармакологической активности дипептидных миметиков NT-3 и проведено их сопоставление с известными из литературы биологическими функциями полноразмерного NT-3 и экспериментальными данными по его эффектам. Автор последовательно анализирует влияние исследуемых соединений на поведенческие реакции животных, демонстрируя наличие выраженного антидепрессантоподобного и мнотропного действия.

Из протестированных соединений автором обосновано было выбрано соединение-лидер ГТС-302, для которого были проведены дополнительные фармакологические исследования и доказано анксиолитическое и нейропротекторное действия. Представлены результаты, свидетельствующие о снижении выраженности неврологического дефицита и уменьшении объема повреждения мозговой ткани под влиянием исследуемого вещества.

В ходе обсуждения полученных результатов автор проводит всесторонний анализ полученных данных с сопоставлением их с результатами других исследователей.

Автор обоснованно интерпретирует выявленные эффекты, связывая их с активацией рецепторов TrkC и последующими внутриклеточными сигнальными путями. Показана возможная роль исследуемых соединений в модуляции нейропластичности и нейрозащитных механизмов. Обсуждение носит критический характер и отражает высокий уровень научного мышления автора.

В заключении суммированы все основные результаты исследования и определены перспективы их дальнейшего использования.

Выводы хорошо сформулированы, полностью обоснованы и соответствуют задачам исследования.

Автореферат диссертации отражает ее содержание и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Рекомендуется дальнейшая фармакологическая разработка соединения-лидера ГТС-302, сочетающего антидепрессантоподобную, анксиолитическую, мнемотропную и нейропротекторную активности, включая подтверждение этих активностей на дополнительных *in vivo* моделях, уточнение диапазона активных доз и выявление молекулярных механизмов действия.

Личный вклад автора

Никифоров Д.М. самостоятельно осуществлял анализ литературы по теме диссертационной работы, проводил все эксперименты с использованием фармакологических тестов. Исследования на моделях депрессии и ишемического инсульта проводились с преимущественным участием автора. Статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных результатов, формулировка выводов и положений выносимых на защиту, проводились Никифоровым Д.М. самостоятельно. При активном участии автора подготовлены публикации по результатам работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Рассмотренные в диссертации Никифорова Д.М. вопросы соответствуют направлениям исследований, включенных в паспорт специальности

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, в частности, п.№1; п.№4; п.№6: п.№1 Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней; п.№4 Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ; п.№6 Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 тезисов, получен 1 патент Российской Федерации.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Стоит отметить достаточно краткое и несколько «оборванное» формулирование положений, выносимых на защиту. Как и любой большой работе, в некоторых местах встречаются незначительные опечатки.

Так же в ходе прочтения диссертации возникли некоторые вопросы дискуссионного характера:

1. С чем связан выбор линейных мышей BALB/c для первичного скрининга соединений по антидепрессивной активности, а не, например, беспородных мышей?
2. Чем обусловлен выбор доз, курса и способа введения ГТС-302 при изучении его фармакологической активности?
3. Как можно объяснить, что ГТС-302 оказывал нейропротекторное действие, но при этом не проявлял антигипоксической активности?

Приведенные вопросы не влияют на положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Никифорова Дмитрия Михайловича на тему «Изучение фармакологического профиля оригинальных дипептидных миметиков нейротрофина-3», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук,

является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, заключающейся в определении в ряду дипептидных миметиков NT-3 соединений, обладающих *in vivo* спектром фармакологической активности, характерным для полноразмерного NT-3.

По новизне, методическому уровню и научно-практической значимости полученных результатов, диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013, 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.

Отзыв подготовлен профессором кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук, доцентом Щулькиным Алексеем Владимировичем, заслушан и обсужден на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, протокол №11 от 29.06.2026.

Профессор кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

30.06.2026



Алексей Владимирович Щулькин

Подпись д.м.н., доцента А.В. Щулькина заверяю:
Проректор по научной работе и инновационному развитию,
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д.9
Телефон: +7 (4912) 97-18-01, e-mail: rzgmu@rzgmu.ru