

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента

доктора фармацевтических наук, доцента Куркина Дениса Владимировича на диссертационную работу Григоревских Екатерины Михайловны на тему «Экспериментальное изучение нейропсихотропных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Актуальность работы и значимость проблемы поиска эффективных и безопасных средств несомненна. Несмотря на разнообразие классов психотропных препаратов, их количество, разнообразие подходов темпы распространения болезней ЦНС снизить не удастся, а эффективность реабилитации после их дебюта или перенесенных цереброваскулярных катастроф остается низкой. Разработка новых средств с нейропротекторными и психотропными свойствами остается важной задачей современной фармакологии.

Одной из перспективных мишеней, в отношении которой активно ведется поиск психотропных средств, являются нейротрофины, в частности центральные фрагменты  $\beta$ -витков 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF, которые являются основными фармакофорными сайтами нейротрофинов, взаимодействуя с рецептором семейства тропомиозин киназы B (TrkB).

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Григоревских Екатерины Михайловны на тему «Экспериментальное изучение нейропсихотропных свойств

низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора» является удачным примером исследований, в котором изучаются нейропсихотропные свойства новых низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора, которые потенциально приемлемы для фармацевтической разработки.

Автором впервые было установлено, что данные вещества взаимодействуют с TrkB-рецептором, в опытах *in vitro* по-разному влияют на пострецепторные сигнальные пути: миметик 1-й петли (соединение ГСБ 214) активирует сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы/серин-треониновой киназы (PI3K/Akt), миметик 2-й петли (соединение ГТС-201) – митоген-активируемой протеинкиназы/киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (MAPK/ERK), а миметик 4-й петли (соединение ГСБ-106) влияет на оба пути. У данных соединений автор отмечает отсутствие антидепрессивных свойств.

Автор указывает на потенциальную возможность применения низкомолекулярных миметиков BDNF с целью фармакологической регуляции тревожного поведения, что было доказано в экспериментах над инбредными мышами линии BALB/c с генетически детерминированной повышенной эмоционально-стрессовой реакцией и над нелинейными белыми крысами. Установлено, что анксиолитический эффект соединения ГТС-201 реализуется независимо от активации TrkB-рецепторов и MAPK/ERK сигнального каскада и, по-видимому, связан с увеличением синтеза серотонина и дофамина в головном мозге, а также снижением уровня кортизола. В проведенном исследовании продемонстрирована возможность соединения ГТС-201 влиять на сформированную алкогольную мотивацию у нелинейных белых крыс. Разработаны и валидированы методики количественного определения соединения ГТС-201 и эндогенных метаболитов в образцах крови и головного мозга крыс методом ВЭЖХ-МС/МС. Установлены некоторые параметры кинетики и биораспределения соединения ГТС-201 при парентеральном введении.

Новизна представленного исследования, его результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов по диссертации**

Диссертационное исследование Григоревских Екатерины Михайловны содержит большое количество экспериментального материала, полученного современными методами исследования и статистической обработки данных, что подтверждает достоверность полученных результатов и выводов, сформулированных в работе.

Основные положения научной работы обоснованы результатами выполненной работы, соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Выводы корректны, грамотно сформулированы, логично вытекают из основного содержания диссертации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 4 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 публикация – иная, 1 патент, 5 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы**

Полученные в работе результаты расширяют понимание роли BDNF и возможности низкомолекулярных миметиков этого фактора в регуляции эмоциональных состояний, что отражает вклад в фундаментальные исследования патогенеза тревожных расстройств и нарушений поведения в результате длительного употребления алкоголя. Работу можно рассматривать в качестве научной основы для начала разработки инновационных средств

терапии поведенческих расстройств, используя исследованные миметики BDNF как прототипы для последующих модификаций и оптимизаций.

Результаты работы диссертанта могут быть включены в курс лекций по общей и клинической фармакологии, физиологии, патофизиологии, медицинской химии, биотехнологии, фармацевтической химии, неврологии, психиатрии, терапии.

### **Соответствие диссертации паспортам научных специальностей**

Диссертационное исследование Григоревских Екатерины Михайловны соответствует паспортам научных специальностей 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (п. 1, 3, 5, 6) и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (п. 1, 4).

### **Общая характеристика работы**

Диссертация Григоревских Екатерины Михайловны оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, структура отвечает требованиям и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования и главы, отражающей результаты собственных экспериментальных исследований), обсуждения результатов и заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, шесть приложений.

Работа представлена на 187 страницах, иллюстрирована 18 таблицами и 28 рисунками. Список литературы включает 219 источников (37 отечественных и 182 зарубежных).

Во введении автор обосновывает актуальность и значимость проблемы, определяет цели и задачи исследования, описывает его научную новизну и практическую значимость, формулирует положения, выносимые на защиту, приводит данные по апробации результатов, структуре диссертации и количеству опубликованных работ.

В первой главе автор даёт развернутую характеристику мозгового нейротрофического фактора, его синтеза, накопления и локализации, а также

роли его рецептора в защите нейронов при возникновении стрессовых условий; в анксиолитическом и антиаддиктивном действии; потенциальных свойствах миметиков.

Вторая глава посвящена описанию «Материалов и методов исследования». Автор дает описание экспериментальным животным и исследуемым соединениям, подробно описывает модели и тесты, используемые в данной работе для экспериментов *in vivo* и *in vitro*.

В главах посвященных описанию собственных исследований автор приводит результаты, полученные в ходе экспериментов на животных, и их обсуждение. Результаты иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Данные получали в экспериментах на крысах разных возрастных групп, обоего пола, а также на инбредных мышах линии BALB/c, мышах линии C57Bl/6, мышах линии DBA/2. Так автор указывает на то, что соединения ГТС-201 и ГСБ-106 соответственно обладают дозозависимым противотревожным действием, а соединение ГТС-201 проявляет свойство снижать тягу к употреблению алкоголя. После исследования некоторых аспектов механизма действия автор установил, что анксиолитический эффект соединения ГТС-201 независим от активации TrkB-рецепторов и MAPK/ERK сигнального пути, на фоне его введения отмечено увеличение серотонина и дофамина в головном мозге, снижение уровня кортизола. В своих исследованиях автор установил некоторые параметры фармакокинетики экспериментальных веществ.

Заключения и выводы логично вытекают из содержания работы, статистически обоснованы, сформулированы конкретно, соответствуют поставленным целям и задачам. В заключении обобщены и проанализированы результаты диссертации.

Автореферат содержит основные положения диссертации и отражает ее главные разделы и положения.

## **Замечания и вопросы, возникшие в процессе изучения предоставленных материалов**

К диссертационной работе Григоревских Екатерины Михайловны на тему «Экспериментальное изучение нейрорепродуктивных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора» принципиальных замечаний нет, но имеется вопрос дискуссионного характера:

С чем связаны отличия в фармакологических эффектах соединений ГТС-201 и ГТС-106?

## **Заключение**

Диссертационная работа Григоревских Екатерины Михайловны на тему «Экспериментальное изучение нейрорепродуктивных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора», представленная в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной для современной фармакологии задачи – найдены новые биологически активные соединения, являющихся низкомолекулярными миметиками мозгового нейротрофического фактора.

Диссертационная работа Григоревских Екатерины Михайловны на тему «Экспериментальное изучение нейрорепродуктивных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора» полностью соответствует п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от

06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора от 29.08.2023 г. №1179), для кандидатских диссертаций, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.


Официальный оппонент:

Директор Научно-образовательного  
института фармации им. К.М. Лакина  
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Минздрава России,  
доктор фармацевтических наук  
(шифр специальности 3.3.6.

Фармакология, клиническая фармакология),

доцент



Куркин Денис Владимирович

Адрес: 127006, Российская Федерация, город Москва, улица Долгоруковская, дом 4, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, тел.: +7(495) 609-67-00 (справочная университета), +7(937) 533-49-99, e-mail: kurkin-dv@msmsu.ru

Подпись д.фарм.н., доцента Куркина Д.В. заверяю,

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Минздрава России, Заслуженный врач РФ,  
Заслуженный работник Высшей школы РФ,  
д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович

« 9 » 12 2025 г.