

В диссертационный совет ДСУ 208.001.20
при ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Григоревских Екатерины Михайловны «Экспериментальное изучение нейропсихотропных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заболевания, сопровождающиеся хроническим потреблением алкоголя, имеют высокую коморбидность с тревожными расстройствами. Фармакологические стратегии при лечении различных форм алкоголизма в большинстве случаев включают анксиолитический компонент. Поиск новых фармакологических мишеней и оригинальных биологически активных соединений, обладающих высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности для терапии тревожных расстройств, коморбидных с алкогольной зависимостью, представляет сегодня важную задачу современной фармакологии и медицинской химии. Диссертационная работа Григоревских Е.М., направленная на решение данной задачи, является крайне своевременной и актуальной.

В последние годы в научной литературе стали появляться сообщения об анксиолитическом действии эндогенного мозгового нейротрофического фактора (BDNF), сопровождающемся увеличением его содержания в структурах мозга, отвечающих за эмоционально-тревожные реакции. Принимая во внимание ограниченный терапевтический потенциал полноразмерного BDNF из-за его короткого периода полувыведения и неспособности преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) за счет большого размера молекулы 27 кДа, объектом исследования были выбраны низкомолекулярные миметики отдельных петель мозгового нейротрофического фактора, сконструированные и синтезированные на основе оригинальной стратегии создания дипептидных миметиков нейротрофинов. По результатам фармакологических исследований соединением-лидером выбран димерный дипептидный миметик 2-й петли BDNF гексаметилендиамид бис-(-N-гексаноил-L-серил-L-лизина) (соединение ГТС-201),

для которого ранее было показано взаимодействие с тирозинкиназными TrkB-рецепторами в опытах *in vitro*. В настоящей работе впервые установлены и экспериментально доказаны анксиолитические свойства и способность снижать сформированную у самок крыс алкогольную мотивацию при системном парентеральном введении ГТС-201 при однократном и субхроническом использовании. Несмотря на значительные исследования взаимосвязи между BDNF и снижением потребления алкоголя крысами с участием тропомиозин-зависимой киназы B (TrkB), механизмы BDNF-TrkB, регулирующие алкогольное поведение, остаются пока малоизученными.

Очевидно, что лекарственные препараты, созданные на основе природных нейротрофинов, имеют ряд преимуществ по сравнению с препаратами непептидной структуры, включая высокую фармакологическую активность, отсутствие токсичности и грубых побочных эффектов благодаря модулирующему механизму действия, низкий риск развития толерантности и лекарственной зависимости. Исследования доклинической фармакокинетики новых лекарственных средств являются необходимым этапом для их дальнейшего продвижения в медицинскую практику. Выявление оптимальных фармакокинетических параметров позволяет создавать лекарственные формы с улучшенными фармакокинетическими характеристиками, учитывающими скорость и степень всасывания, величины биодоступности и энзиматической стабильности. Несомненным достоинством работы Григоревских Е.М. можно выделить впервые разработанные и валидированные методики количественного определения ГТС-201 в образцах крови и головного мозга крыс методом ВЭЖХ-МС/МС, что позволило фармакокинетическими методами анализа впервые экспериментально доказать способность ГТС-201 при системном парентеральном введении проникать через ГЭБ и накапливаться в тканях мозга, обеспечивая нейрорепродуктивное действие.

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне с использованием репрезентативных выборок, животных разных видов, полов и возрастов, современных методов, применяемых при проведении фармакологических и фармацевтических исследований.

Основные положения диссертации отражены в 12 публикациях, из них 4 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, что свидетельствует о научной новизне проведенных исследований. Результаты работы неоднократно доложены на всероссийских конференциях. Полученные соискателем результаты вошли в патент на изобретение RU 2759023 С2 «Низкомолекулярный миметик мозгового нейротрофического фактора с анальгетическим, анксиолитическим и антиаддиктивным действием».

Критических замечаний нет.

