

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических, доцент

В.В. Тарасов



29 сентября 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания межкафедральной научно-практической конференции: кафедры фармакологии, кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Диссертация «Экспериментальное изучение нейropsychотропных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Григоревских Екатерина Михайловна, 1992 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

В.В. Тарасов

Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2014 году по специальности «Фармация».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1572/Аэ выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2017 года работает в должности старшего преподавателя кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научные руководители:

Лебедева Светлана Анатольевна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Колик Лариса Геннадьевна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии отдела лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии им. В.В. Закусова федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Экспериментальное изучение нейропсихотропных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Григоревских Е.М. «Экспериментальное изучение нейропсихотропных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора» по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия является законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность темы исследования определяется тем, что согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и крупных аналитических исследований, к 2050 году число людей, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, вырастет в 2-3 раза и составит 100-150 млн человек. Ситуацию осложняет тот факт, что ежегодно во всем мире около 70 млн человек получают черепно-мозговые травмы. Кроме того, психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением наркотиков и алкоголя, остаются одной из важнейших медико-социальных проблем в мире и России. По данным Роскомстата, смертность, связанная с употреблением алкоголем, составляет примерно 2,4 % от общей смертности в России.

Психические нарушения приводят к социальной дисфункции и снижению качества жизни, вследствие чего являются всемирной проблемой общественного здравоохранения, которая привлекает повышенное внимание. Несмотря на значительный прогресс в понимании лежащих в их основе патогенетических процессов, причины, молекулярные механизмы патогенеза и принципы терапии до сих пор окончательно не изучены. Вследствие этого разработка новых терапевтических подходов и схем лечения заболеваний, сопровождающихся гибелью и дегенерацией нейронов, представляет актуальную и сложную задачу.

Мозговой нейротрофический фактор мозга (BDNF) – полипептидный фактор роста, который оказывает разностороннее влияние на развитие нервной системы, обеспечивает синаптическую пластичность и играет важную роль в процессах выживания, роста и дифференцировки нейрональных клеток, способствует формированию нейронных связей и когнитивных функций. BDNF проявляет нейропротекторный эффект при неблагоприятных условиях, таких как глутаматергическая стимуляция, ишемия головного мозга, гипогликемия и нейротоксичность. Существуют данные, что BDNF может предотвращать повреждение нейронов, вызванное окислительным стрессом. BDNF в настоящее время рассматривается как одна из наиболее перспективных молекул для изучения нейробиологических механизмов ассоциативного синаптического обучения, развивающегося при различных тревожных расстройствах, а также как существенный фактор стрессоустойчивости.

BDNF является объектом пристального изучения со стороны специалистов в области нейрогенетики. Согласно исследованиям, мутации в гене BDNF могут быть связаны с повышением вероятности развития депрессии, степенью клинической выраженности нейродегенеративных заболеваний и вероятностью развития аддиктивных состояний. При нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся синаптической дисфункцией и потерей синапсов в тканях головного мозга, происходит снижение уровня BDNF. Кроме того, несколько мета-анализов показали, что существует корреляция между низким уровнем BDNF и развитием депрессии, шизофрении, обсессивно-компульсивным, биполярным и паническим расстройствами.

Несмотря на потенциальное использование BDNF в качестве фармакологически активного соединения, клинические испытания рекомбинантных белков не были успешными из-за значительных побочных эффектов и фармакокинетических ограничений: низкой проницаемости через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и короткого времени жизни в кровотоке.

Создание низкомолекулярных миметиков является одним из альтернативных способов использования терапевтических свойств нейротрофинов и возможностей преодолеть низкую биодоступность зрелого BDNF.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, представленные в диссертационной работе Григоревских Е.М., получены ею самостоятельно на базе кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автор принимала активное участие в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, а также поиске методологических подходов для их реализации. Автор выполняла все эксперименты на лабораторных животных (грызуны) по изучению анксиолитического и антиаддиктивного действия миметиков BDNF и механизма их анксиолитического действия, разработке и валидации методов определения миметика BDNF ГТС-201 в сыворотке крови и головном мозге крыс, а также в выполнении метаболомного анализа. Систематизация и описание полученных результатов, их статистическая обработка, графическое представление, формулирование выводов, написание и оформление диссертации выполнено лично автором.

Определяющим является вклад автора в подготовку научных публикаций и внедрение в практику результатов исследования.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Диссертационная работа выполнена с использованием современных научных подходов и методик, полностью соответствующих поставленным целям и задачам исследования. Экспериментальная часть работы выполнялась на современном лабораторном оборудовании, что обеспечило высокую точность и надежность полученных результатов. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакетов прикладных компьютерных программ Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.) с использованием U-критерия Манна –

Уитни, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим применением критерия Дункана, t-критерия Стьюдента для независимых групп и зависимых переменных, теста Шапиро – Уилка, что позволило подтвердить стабильность и воспроизводимость экспериментов.

Научные выводы и рекомендации ясно отражают логику и последовательность проведённого исследования, они последовательно вытекают из экспериментальных данных и находятся в полном соответствии с современными представлениями и результатами, задокументированными в авторитетных публикациях по данной теме. Все первичные материалы и данные полностью подтверждают содержание работы и обеспечивают её высокую степень достоверности и объективности.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые установлена возможность фармакологической регуляции тревожной реакции с помощью низкомолекулярных миметиков BDNF у «возрастных» животных и инбредных мышей линии BALB/c с генетически детерминированной повышенной эмоционально-стрессовой реакцией. Анксиолитический эффект миметика 2-й петли BDNF (соединение 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 и снижением кортизола в плазме крови у крыс. Впервые показана зависящая от пола возможность коррекции сформированной алкогольной мотивации с помощью ГТС-201.

Впервые разработаны и валидированы методики количественного определения ГТС-201 в образцах плазмы крови и головного мозга крыс для проведения фармакокинетического анализа и количественного определения эндогенных метаболитов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

Впервые фармакокинетическими методами анализа экспериментально доказана способность ГТС-201 при системном парентеральном введении проникать через ГЭБ и накапливаться в тканях мозга, обеспечивая нейрорепаративное действие.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Разработаны и валидированы современные методы количественного определения миметика 2-й петли BDNF ГТС-201, нейромедиаторов и метаболитов в биологических образцах с использованием ВЭЖХ-МС/МС, что может применяться для мониторинга эффективности и безопасности новых соединений в доклинических испытаниях.

На основании экспериментальных данных представлены практические рекомендации по дальнейшему изучению ГТС-201 с учетом возрастных и половых отличий.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в возможности использования полученных данных при разработке новых инновационных средств терапии поведенческих расстройств, исследовании молекулярных механизмов действия низкомолекулярных миметиков BDNF.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Григоревских Екатерины Михайловны на тему «Экспериментальное изучение нейрорепаративных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора» внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Фармакология», «Основы доклинических исследований», «Фармацевтическое информирование», «Методы экспериментального изучения молекулярных

основ действия лекарственных средств», читаемых студентам по направлению подготовки 33.05.01. Фармация (акт № 582 от 10.02.2025).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Диссертационная работа Григоревских Е.М. «Экспериментальное изучение нейрорепродуктивных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора» одобрена Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 25-22 от 08.12.2022.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационное исследование соответствует Паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пунктам направлений исследований:

п. 1. Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней;

п. 3. Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*;

п. 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток;

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.

Диссертационное исследование также соответствует Паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, пунктам направлений исследований:

п. 1. Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ;

п. 4. Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы.

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 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 иная публикация по результатам исследования, 1 патент, 5 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1. Оценка фармакологической безопасности нового дипептидного миметика 2-й петли BDNF при совместном введении с этанолом / А. В. Надорова, Е. М. Григоревских, А. В. Тарасюк [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2022. – № 4. – С. 55–61. DOI: 10.37489/2587-7836-2022-4-55-61.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus:

1. Экспериментальное изучение анксиолитической активности низкомолекулярных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора / Л.Г. Колик, А.В. Надорова, Е.М. Григоревских [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. – № 11. – С. 3–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-11-3-7.

2. Low-Molecular-Weight Mimetic of BDNF Loop 2 Reduces Ethanol Consumption in Female Rats / L.G. Kolik, A.V. Nadorova, E.M. Grigorevskikh [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2021. – V. 171. – № 4. – P. 441-444. DOI: 10.1007/S10517-021-05245-W.

3. LC-MS/MS determination of GTS-201, a dipeptide mimetic of the brain-derived neurotrophic factor, and neurotransmitter metabolites with application to a pharmacokinetic study in rats / P.A. Markin, N.E. Moskaleva, S.A. Lebedeva [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2023. – Vol. 223. – P. 115-125. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115125>.

4. Anxiolytic Action of Dipeptide Mimetic of the BDNF Loop 2 in Adult Animals / L.G. Kolik, A.V. Nadorova, E.M. Grigorevskikh [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2024. – V. 177. – № 4. – P. 460–464. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06208-7>

5. Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Мозговой нейротрофический фактор как мишень для поиска препаратов, проявляющих антиаддиктивные эффекты / М.С. Халиманов, Е.М. Григоревских, К.А. Завадич [и др.] // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 1, № 13. – С. 4-19. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-4-19.

Патенты:

1. Колик Л.Г., Надорова А.В., Григоревских Е.М., Сазонова Н.М., Гудашева Т.А., Дурнев А.Д. Низкомолекулярный миметик мозгового нейротрофического фактора с анальгетическим, анксиолитическим

и антиаддиктивным действием. Патент на изобретение RU 2759023 С2, 08.11.2021. Заявка № 2020116968 от 29.04.2020.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Григоревских, Е.М. Анксиолитическое действие низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора: исследование *in vivo* / Е.М. Григоревских, А.В. Надорова, Н.М. Сазонова [и др.] – Текст: непосредственный // Тезисы докладов II Научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные исследования в фармакологии» / Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. Приложение к научно-практическому журналу. – 28-29 октября 2021 г. – Москва: ИД «Русский врач». – С. 213.

2. Григоревских, Е.М. Пептидный миметик 2-й петли мозгового нейротрофического фактора ослабляет тревожную реакцию на стресс у мышей / Е.М. Григоревских, А.В. Надорова, С.А. Лебедева, Л.Г. Колик // Сборник: MedChem-Russia 2021. Материалы конференции 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021». – Волгоград: Издательство Волгоградского государственного медицинского университета, 2021. – С. 506.

3. Надорова, А.В. Анксиолитическая активность дипептидного миметика 2-й петли BDNF не зависит от его взаимодействия с TrkB-рецепторами / А.В. Надорова, Е.М. Григоревских, Л.Г. Колик // Экспериментальная и клиническая фармакология. Материалы VI Съезда фармакологов России, 20-24 ноября 2023. – Москва: ИД «Фолиум». – 2023. – Т. 86. – № 11 s. – С. 110.

4. Григоревских, Е.М. Изучение фармакологической активности низкомолекулярного миметика 2-й петли BDNF при моделировании алкогольной зависимости у крыс / Е.М. Григоревских, А.В. Надорова, Н.М. Сазонова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. Материалы VI Съезда фармакологов России, 20-24 ноября 2023. – Москва: ИД «Фолиум». – 2023. – Т. 86. – № 11 s. – С. 43.

5. Надорова, А.В. Изучение антиаддиктивных свойств миметиков 2-й и 4-й петель BDNF при моделировании алкогольной зависимости у крыс / А.В. Надорова, Е.М. Григоревских, Л.Г. Колик // Всероссийский конгресс с международным участием «Психическое здоровье в меняющемся мире», 23–24 мая 2024 года, Санкт-Петербург [Электронное издание] / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. – СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2024. – С. 322-323.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Изучение анксиолитической активности низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора. IV Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Безопасность фармакотерапии: NOLI NOCERE!». 20 мая 2021 года, Казань.

2. Potential Antinociceptive Effect of the Low-Molecular Mimetic of BDNF. The 3rd China-Russia International Symposium for Young Scholars in 2022 December 13, 2022 Guangzhou, China.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 №069/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию. Диссертация является законченным научным трудом и имеет большое научное и практическое значение.

Диссертационная работа Григоревских Екатерины Михайловны на тему «Экспериментальное изучение нейропсихотропных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата

фармацевтических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

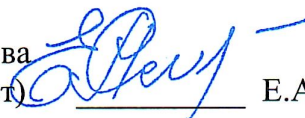
Заключение принято на заседании межкафедральной научно-практической конференции кафедры фармакологии, кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 17 чел.

Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от 08.09.2025.

Председательствующий на заседании

Кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой фармакологии
Института фармации им. А.П. Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



Е.А. Смолярчук