

## **ОТЗЫВ**

**кандидата биологических наук, доцента**

**Чубарева Владимира Николаевича**

**на автореферат диссертации Григоревских Екатерины Михайловны  
«Экспериментальное изучение нейропсихотропных свойств  
низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора»,  
представленной к защите в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 при  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский  
Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических  
наук по специальностям**

**3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология**

**3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия**

### **Актуальность исследования**

В автореферате Григоревских Е.М. убедительно обоснована высокая актуальность поиска новых подходов к терапии тревожных и аддиктивных расстройств на фоне ожидаемого роста распространенности нейродегенеративной патологии, черепно-мозговой травмы и расстройств, связанных с алкоголем и наркотиками. Автор корректно акцентирует внимание на ограничениях применения рекомбинантного BDNF и обосновывает целесообразность разработки низкомолекулярных миметиков как фармакологической альтернативы, способной преодолеть барьер биодоступности и фармакокинетические ограничения нативного белка. Низкомолекулярные миметики BDNF обеспечивают принципиально новый механизм действия, направленный на восстановление нейропластичности и нейропротекцию.

Степень теоретической и экспериментальной проработки темы высока: приведён современный анализ роли BDNF, его сигнальных каскадов и существующих миметиков, с опорой на данные отечественных и зарубежных исследований.

### **Научная новизна исследования**

Проведение экспериментов *in vivo* и *ex vivo* оригинальных соединений с потенциальной нейропсихотропной активностью, синтезированных на основе последовательности петель BDNF, показали снижение тревожности и мотивации к употреблению алкоголя у разных групп лабораторных животных. Разработанные методики количественного определения миметика 2-й петли BDNF ГТС-201 и эндогенных метаболитов методом ВЭЖХ-МС/МС в образцах крови и головного мозга крыс соответствуют валидационным характеристикам FDA, EMA и EAЭС.

**Цель исследования** – изучение нейропсихотропных свойств низкомолекулярных миметиков BDNF – сформулирована чётко, логично конкретизирована через семь задач, охватывающих как поведенческие эффекты, так и фармакокинетику, развитие и валидацию биоаналитических методик, а также исследование механизмов действия соединения-лидера. Научная новизна диссертации подтверждается рядом впервые полученных результатов: показана

возможность фармакологической регуляции тревожного поведения миметиками BDNF у животных разного возраста и пола, выявлены половые особенности влияния ГТС-201 на алкогольную мотивацию, экспериментально доказана его способность проникать через ГЭБ и накапливаться в ткани мозга и установлено, что анксиолитический эффект реализуется независимо от активации TrkB и MAPK/ERK с участием изменений серотонинергической, дофаминергической систем и уровня кортизола.

### **Методология, дизайн и степень достоверности**

Дизайн работы соответствует современным требованиям к доклиническим исследованиям: использованы валидированные поведенческие тесты (ПКЛ, актометрия, ротарод), модели алкогольной зависимости, этанол-индуцированной седативной реакции и поведенческой сенсibilизации, а также строгие критерии формирования групп с высокой алкогольной мотивацией. Для фармакокинетических и метаболомных исследований разработаны и валидированы методы ВЭЖХ-МС/МС в соответствии с руководствами ЕАЭС, FDA и ЕМА, продемонстрированы приемлемые показатели селективности, точности, прецизионности, стабильности и эффекта матрицы, что повышает достоверность полученных данных. Статистическая обработка выполнена с использованием адекватного набора критериев (U Манна–Уитни, ANOVA с пост-hoc тестами, t-критерии, тест Шапиро–Уилка), а объём выборок и воспроизводимость результатов позволяют считать выводы обоснованными.

### **Основные результаты и их практическая значимость**

Автореферат демонстрирует цельную картину фармакологического профиля ГТС-201: показан дозозависимый анксиолитический эффект у различных линий мышей и крыс, отсутствие миорелаксирующего и психостимулирующего действия, а также отсутствие неблагоприятного взаимодействия с этанолом в поведенческих моделях. Особо значимыми представляются данные о снижении алкогольной мотивации и потребления этанола у самок крыс на моделях хронической алкоголизации, а также фармакокинетические параметры, подтверждающие проникновение вещества через ГЭБ и его удержание в ткани мозга, что создаёт реальную основу для дальнейшей разработки препарата с анксиолитическим и антиаддиктивным действием. Разработанные биоаналитические методики и полученные результаты внедрены в учебный процесс и могут быть использованы в доклинических исследованиях других перспективных соединений, что подчёркивает практическую значимость работы.


Автореферат отличается логичностью изложения, хорошей структурированностью материала и чёткой связью между поставленными задачами, полученными результатами и сформулированными выводами. Отдельного внимания заслуживает учёт половых и возрастных различий, а также попытка уточнения механизма действия через комплексный поведенческий и метаболомный анализ, что соответствует современным трендам персонализированной психофармакотерапии. Отмечаемая в практических рекомендациях необходимость дальнейшего изучения влияния миметиков BDNF с учётом пола, возраста и биодоступности представляется обоснованной; эти направления могут расширить трансляционный потенциал полученных

результатов. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, изложен четким и понятным языком с соблюдением всех требований. Замечаний к автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа Григоревских Екатерины Михайловны полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Григоревских Екатерина Михайловна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям .3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Кандидат биологических наук, доцент

профессор кафедры фармакологии  
Института фармации им. А.П. Нелюбина  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России

  
В.Н. Чубарев

Подпись В.Н. Чубарева «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Учёного совета  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский университет)  
д.м.н., профессор



О.Н. Воскресенская  
19.12.2025г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
+7 (495) 609-14-00