

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

аттестационное дело № 74.01-07/024-2025

решение диссертационного совета от 23 декабря 2025 года № 28

О присуждении Григоревских Екатерине Михайловне, гражданке России, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Экспериментальное изучение нейрорепродуктивных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора », в виде рукописи по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 18 ноября 2025 года, протокол № 23/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Григоревских Екатерина Михайловна, 1992 года рождения, в 2014 году, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва по специальности «Фармация».

С 2017 года работает в должности старшего преподавателя кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет), по настоящее время.

Диссертация «Экспериментальное изучение нейрорепродуктивных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора» по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия выполнена на кафедре фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

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

- доктор биологических наук, профессор РАН, Колик Лариса Геннадьевна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова, лаборатория лекарственной токсикологии отдела лекарственной токсикологии, заведующая лабораторией.

Официальные оппоненты:

- Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, директор;

- Каленикова Елена Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный институт, факультет фундаментальной медицины, кафедра фармацевтической химии и

организации фармацевтического дела, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию -

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск в своем положительном отзыве, подписанном доктором фармацевтических наук, профессором, Новиковым Василием Егоровичем – заведующим кафедрой фармакологии указала, что диссертация Григоревских Екатерины Михайловны на тему «Экспериментальное изучение нейрорепродуктивных свойств низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области фармакологии, клинической фармакологии и фармацевтической химии, состоящей в разработке и изучении фармакологических свойств оригинальных отечественных соединений с нейрорепродуктивным действием, что имеет большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, фармацевтической химии и медицинской науки в целом. Диссертация 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.

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 работ, общим объемом 1,38 печатных листа 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 публикация – иная, 1 патент, 5 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Markin P.A., Moskaleva N.E., Lebedeva S.A., Kozin S.V., Grigorevskikh E.M., Kolik L.G., Gudasheva T.A., Appolonova S.A. Pharmacokinetic and neurotransmitter metabolomics study of GTS-201, a dipeptide mimetic of the brain-derived neurotropic factor in rats // **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.**-Vol.223. 20 January 2023, P.115-125 <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115125> [Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий
2. 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, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2020. – Т. 83. – № 11. – С. 3–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-11-3-7 [Scopus], оригинальная, авторский вклад определяющий

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

оригинальная, авторский вклад определяющий

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника Лаборатория фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», г. Москва – Жердева Владимира Павловича; кандидата биологических наук, доцента, профессора кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва – Чубарева Владимира Николаевича

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области фармакологии, клинической фармакологии, фармацевтической химии и фармакогнозии, имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно на фармакокинетическом, фармакодинамическом и метаболомном анализе новейших соединений, влияющих на функции центральной нервной системы.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены три доктора наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия : Белова Мария Владимировна – доктор фармацевтических наук, Бобкова Наталья Владимировна – доктор фармацевтических наук, Селиванова Ирина Анатольевна – доктор фармацевтических наук, которые являются членом диссертационного совета ДСУ 208.002.02 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (приказ ректора № 0864/Р от 18.07.2022 г.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Экспериментально обоснована эффективность применения низкомолекулярных миметиков мозгового нейротрофического фактора (BDNF) для коррекции тревожных состояний у животных разных возрастов, включая мышей линии BALB/c, которые обладают наследственной предрасположенностью к выраженному стрессу.

Высказано предположение, что противотревожное действие препарата ГТС-201 (миметика 2-й петли BDNF) протекает по специфическому механизму, не всегда затрагивающему TrkB-рецепторы и MAPK/ERK-пути. В основе данного эффекта дополнительно присутствует повышение уровней дофамина и серотонина в церебральных структурах на фоне снижения концентрации кортизола в системном кровотоке.

Выявлена гендерная специфика влияния ГТС-201 на терапию уже развившейся алкогольной зависимости у крыс.

Новизна работы подкреплена разработкой и валидацией высокоточного метода ВЭЖХ-МС/МС для оценки содержания ГТС 201 в биообразцах, что позволило подтвердить способность молекулы преодолевать

гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и создавать терапевтические концентрации непосредственно в тканях мозга.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

В представленной работе осуществлен комплексный теоретический обзор основных биологических эффектов BDNF, а также потенциальной роли в патогенезе тревожных состояний и формировании различных форм аддиктивного поведения. Ввиду выраженных фармакокинетических ограничений молекулы, таких как быстрый метаболизм и выведение из кровотока и ограниченная биодоступность (низкая проницаемость через ГЭБ), терапевтический интерес смещается в сторону синтеза низкомолекулярных соединений. Данные миметики способны селективно взаимодействовать с лиганд-связывающими доменами рецепторов нейротрофинов, имитируя их регуляторное воздействие на ЦНС. Такой подход позволяет преодолеть биологические барьеры и обеспечить направленную модуляцию нейропластичности в ключевых структурах мозга. На основании этой гипотезы были проведены исследования на наличие нейрофармакологических эффектов в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт», «вращающийся стержень», «этаноловый наркоз», по анализу формирования алкогольной мотивации у крыс, оценке среднесуточного потребления раствора этанола, алкоголь-депривационного эффекта, этанол-индуцированной гиполокомоторной реакции и формированию поведенческой сенсibilизации к этанолу.

Дополнительно на базе Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований Сеченовского Университета получены данные об основных фармакокинетических параметрах соединения ГТС-201 в образцах крови и головного мозга крыс для подтверждения и расширения данных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

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.

Полученные результаты внедрены в работу кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в рамках проведения занятий по фармакологии, организации доклинических исследований, а также мастер-классов и программ повышения квалификации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Диссертационная работа выполнена в соответствии с необходимым методологическом уровнем. Все эксперименты над животными *in vivo* и *ex vivo* проводились в соответствии с протоколами исследований, которые были утверждены Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Проанализирован достаточный объем литературных источников. Достоверность результатов исследования обоснована применением описанных в ведущих зарубежных изданиях подходов и корректных методик статистической обработки данных. Для проведения экспериментов использовались современные методы исследования и оборудование. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и вытекают из полученных автором данных.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Все научные результаты, представленные в диссертации 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 во всех этапах работы: разработка дизайна исследования, постановка цели и задач, выполнение всех экспериментов на лабораторных животных (грызуны) по изучению анксиолитического и антиаддиктивного действия миметиков BDNF, разработка и валидация методов определения миметика BDNF ГТС-201 в сыворотке крови и головном мозге крыс, выполнения 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.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и 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 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации члены диссертационного совета задали уточняющие вопросы по результатам исследования. Вопрос об обосновании выбора концентрации этанола и способа алкоголизации животных был задан

д.м.н., доцентом Лазаревой Натальей Борисовной, д.м.н., профессор Сереброва Светлана Юрьевна уточнила, в связи с чем для оценки противотревожного действия миметиков мозгового нейротрофического фактора использовалась только одна модель – приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ). Д.м.н., доцент Махова Анна Александровна дополнительно просила аргументировать, почему для исследований был выбран миметик 2-ой петли - ГТС-201, а не более активный ГСБ-106. Далее д.м.н., доцент Махова Анна Александровна снова задала уточняющий вопрос о выборе доз в тестах ПКЛ. Д.фарм.н., профессор Селиванова Ирина Анатольевна: опишите более подробно процесс пробоподготовки перед ВЖХ-анализом. Различался ли этот процесс в зависимости от объекта исследования.

Соискатель Григоревских Екатерина Михайловна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы и, опираясь на полученные в исследовании данные и практический опыт, аргументировала свою точку зрения, как по экспериментам с определением анксиолитического и антиаддиктивного действий, так и фармакокинетики и метаболомного анализов, а также практической значимости полученных результатов.

При обсуждении диссертации выступили члены диссертационного совета: д.фарм.н., профессор Смирнов Валерий Валерьевич, академик РАН, д.м.н., профессор Фисенко Владимир Петрович, д.фарм.н., профессор Раменская Галина Владиславовна, д.фарм.н., доцент Бобкова Наталья Владимировна. Выступающие подчеркнули научную и практическую значимость проведенного исследования и дали положительную оценку диссертационной работе и личным качествам Григоревских Екатерины Михайловны.

На заседании 23 декабря 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по оценке фармакологических эффектов новых низкомолекулярных миметиков BDNF, их противотревожному и антиаддиктивному действию, проверке фармакокинетических эффектов

