

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мокрова Григория Владимировича на тему «Создание оригинальных малых молекул с психотропной, противосудорожной и кардиотропной активностью методами молекулярного моделирования», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.16 медицинская химия.

**Актуальность.** Заболевания центральной нервной системы и сердечно-сосудистые заболевания широко распространены как в мире, так и в нашей стране. Так как существующие препараты не обладают достаточной эффективностью и безопасностью, необходим дальнейший поиск новых лекарственных нейropsychотропных и кардиотропных средств. При этом важным является использование новых современных подходов к конструированию новых потенциальных оригинальных биологически-активных соединений, выявление релевантных и адекватных целевых терапевтических биомишеней. Таким образом, диссертационная работа Мокрова Г.В., направленная на создание новых веществ с психотропной, противосудорожной и кардиотропной активностью, является весьма актуальной.

**Научная новизна.** В исследовании успешно применено фармакофорное моделирование с использованием современных расчетных методов. Получены новые 3D-модели лигандов митохондриального транслокаторного белка 18 кДа, блокаторов ряда ионных каналов, ингибиторов бета-адренорецепторов, рианодиновых и сигма-рецепторов. Предложены четыре новых фармакофорных модели соединений с противосудорожной активностью. При создании новых лигандов TSP0 автором впервые был применен метод молекулярного докинга, который вместе с фармакофорным моделированием позволил предложить перспективную группу соединений.

Автором синтезирован ряд новых групп соединений: производные арилпирроло[1,2-а]пирозинкарбоксамиды, замещенные оксимы

бензоилпиридинов и оксимы 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-она, производные 4-фенил-2-оксопирролидин-1-уксусной кислоты, 4-ГАМК-замещенные производные кумарина, тиокумарина и хинолин-2-она, биароматические ди- и триазаалканов.

В результате работы был получен ряд лидерных молекул, которые по результатам расширенных доклинических исследований могут стать новыми оригинальными лекарственными препаратами для лечения таких заболеваний, как генерализованные тревожные расстройства, депрессия, эпилепсия, хроническая сердечная недостаточность, аритмии.

**Теоретическая и практическая значимость.** В исследовании с использованием современных методов молекулярного моделирования получен большой набор фармакологически активных веществ с анксиолитическими, антидепрессивными, ноотропными, противосудорожными, антиаритмическими и антиишемическими свойствами. По результатам анализа связи «структура-активность» удалось выявить перспективные соединения-лидеры, которые уже проходят этапы расширенной доклинической разработки: производное пирроло[1,2-*a*]пиперазина ГМЛ-1, сочетающее анксиолитическое, ноотропное и антидепрессивное действие, производное оксима 4-бензоилпиридина ГИЖ-298, эффективное в наборе различных моделей эпилепсии, производные 4-фенилпирролидона-2 ГИЖ-290, обладающее как противосудорожной, так и ноотропной активностью, производное оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-она ГИЖ-272, сочетающее антиэпилептическое и антиишемическое действие, биароматическое соединение АЛМ-802, эффективное в ряде моделей аритмии и ишемии.

**Заключение.** Диссертационная работа Мокрова Григория Владимировича «Создание новых химических структур – потенциальных лигандов фармакологических мишеней для лечения неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний» по новизне полученных результатов,

методологическому уровню, объему исследований, научно-практической и теоретической значимости полностью отвечает критериям, определенным для диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в пункте 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г), а ее автор – Мокров Григорий Владимирович заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.16 – медицинская химия.

Нариман Фаридович Салахутдинов

Заведующий Отделом медицинской химии НИОХ СО РАН,

Член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор

630090 Новосибирск, пр. академика Лаврентьева 9

Новосибирский институт органической химии СО РАН (НИОХ СО РАН)

тел.: 8 (383) 330-97-33

e-mail: anvar@nioch.nsc.ru



**19 марта 2025 г.**

Подпись чл.-корр. РАН, д.х.н., проф. Н.Ф. Салахутдинова заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

кандидат химических наук

  
19.03.2025

Р.А.Бредихин