

Отзыв

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

Разработка оригинальных лекарственных средств в современной России является важнейшей задачей как для повышения качества и продолжительности жизни граждан нашей страны, так и для обеспечения ее лекарственного суверенитета. В этом отношении сложно переоценить актуальность диссертационного исследования Григория Владимировича Мокрова, направленного на поиск новых потенциальных препаратов для лечения как заболеваний центральной нервной системы, так и сердечно-сосудистой системы.

Автором был применен оригинальный комплексный подход к конструированию новых лигандов TSPO, включающий 3D-фармакофорное моделирование, молекулярный докинг и ADMET-оптимизацию. Им впервые были получены фармакологически-пригодные селективные лиганды TSPO, обладающие спектром нейростероид-подобной активности, включая анксиолитическую, антидепрессивную, нейропротекторную и ноотропную. Впервые осуществлен синтез производных 1-арилпирроло[1,2-а]пиазинов с использованием реакции [3+3]-циклоприсоединения пирроларилкетонов с производными 2-азидоакриловой кислоты.

В исследовании была продемонстрирована эффективность применения метода фармакофорного моделирования в конструировании соединений с противосудорожной активностью. На основе ряда соединений с антиэпилептическими свойствами и различными механизмами действия выявлено несколько новых моделей, с использованием которых был получен ряд соединений с противосудорожной активностью в группах различных гетероциклических структур: производных оксимов бензоилпиридинов, оксима гексагидродибензо[*b,d*]фуранона, 4-фенилпирролидона, кумаринов, 1-тиокумаринов и хинолин-2-онов. Впервые получено производное 4-

фенилпирролидона, сочетающее высокую противосудорожную и ноотропную активность в низких дозах. Найдены производные гексагидродибензофуранов, эффективно сочетающие противосудорожную и антиишемическую активность. Для оценки спектров возможных механизмов действия соединений с антиэпилептической активностью применен мультидокинг-анализ, результаты которого были частично подтверждены экспериментально.

Мокровым Г.В. был успешно использован метод 3D-фармакофорного моделирования для генерации соответствующих моделей биароматических лигандов ключевых биомишеней кардиопротекторов. Это позволило выявить сходные модели, содержащие по два ароматических фармакофора. С использованием этих данных была выдвинута гипотеза об универсальности биароматического фармакофора в кардиопротекции и мультитаргетности молекул, отвечающих такому строению. Предложенная теория была подтверждена созданием новых биароматических соединений с линейным азаалкановым линкером, в ряду которых была выявлена серия веществ с антиаритмической и антиишемической активностью. Подтвержден мультитаргетный механизм их действия. Впервые выявлены соединения, эффективные в широком наборе различных моделей аритмии и ишемии на грызунах.

Значимость работы подтверждена получением целого набора активных лидерных соединений, перспективных для дальнейшего продвижения в качестве препаратов: потенциальный анксиолитик ГМЛ-1, потенциальное антиэпилептическое средство ГИЖ-298, перспективный антиаритмик с антиишемическим компонентом действия АЛМ-802 и ряд других веществ. Большое количество патентов на изобретения также свидетельствует о важном практическом значении диссертационного исследования.

На основании автореферата можно заключить, что диссертационная работа «Создание оригинальных малых молекул с психотропной, противосудорожной и кардиотропной активностью методами молекулярного моделирования» является актуальным и значимым исследованием, соответствующим всем требованиям действующей редакции Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24

сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор работы Григорий Владимирович Мокров заслуживает присуждения ему степени доктора наук по специальности 1.4.16 – медицинская химия.

Руководитель Центра коллективного пользования экспериментальной онкологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доктор биологических наук (научная специальность – 06.02.01 «диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных», телефон:89053850895, e-mail: allaalla_72@mail.ru).

«20» 03 2025 г.

Бучарская Алла Борисовна

Подпись заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО

Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Минздрава России, доктор медицинских наук



Липатова Татьяна Евгеньевна

«20» 03 2025 г.

Сведения об учреждении: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского“ Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России), адрес - Б. Казачья ул., д.112, г. Саратов, 410012, тел.: (8452) 49-33-03, 27-33-70, факс: (8452) 51-15-34, E-mail: meduniv@sgmu.ru, сайт - <http://www.sgmur.ru>