

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОРИГИНАЛЬНЫХ И
ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОМЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23 декабря 2025 года № 05

О присуждении **Григоркевич Оксана Сергеевна**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Дизайн, синтез и изучение спектра фармакологической активности оригинальных ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 21 октября 2025 года (протокол № 2) диссертационным советом 24.1.183.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, приказ Минобрнауки России № 122/нк от 18 февраля 2025 г.

Соискатель Григоркевич Оксана Сергеевна, дата рождения 26.08.1992 г.

В 2015 г. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» по специальности «Химия».

С 2015 г. по 2021 г. работала в должности младшего научного сотрудника, с 2021 г. по 2023 г. в должности научного сотрудника в лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». С декабря 2023 г. по август 2024 г. работала в должности научного сотрудника в лаборатории

пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», с августа 2024 г. по настоящее время в должности научного сотрудника в лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Диссертация выполнена в отделе химии лекарственных средств федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – Гудашева Татьяна Александровна, член-корреспондент РАН, профессор, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Официальные оппоненты:

Щулькин Алексей Владимирович – доцент, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России;

Каршиева Саида Шамильевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимических основ фармакологии и опухолевых моделей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», в своем положительном заключении, подписанном заведующим кафедрой биохимии имени академика Т.Т.Березова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Покровским Вадимом Сергеевичем, указала, что диссертация

Григоркевич Оксаны Сергеевны «Дизайн, синтез и изучение спектра фармакологической активности оригинальных ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – создание фармакологически перспективных селективных ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (ММП-2 и ММП-9), что представляет важное значение для теоретической и практической фармакологии. Результаты фармакологического изучения ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов, соединений ГГМ-27 и АЛ-828 могут служить основанием для проведения углубленного изучения соединений с целью разработки на их основе оригинального противоопухолевого и (или) кардиопротективного средства. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Григоркевич Оксана Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

По теме диссертации опубликовано 17 работ: 7 статей, 5 из которых в периодических научных изданиях из списка ВАК при Минобрнауки России; 3 патента на изобретение Российской Федерации; 7 тезисов устных и стендовых докладов на конференциях и съездах российского и международного уровней.

Статьи в журналах содержат основные результаты и положения диссертационного исследования. Описаны конструирование предполагаемых ингибиторов ММП-2 и ММП-9 с применением фармакофорного подхода, молекулярный докинг сконструированных соединений, синтез предложенных соединений методами классической органической химии, ингибирующая активность по отношению к ММП-2 и ММП-9 на примере трех соединений,

кардиопротективная активность соединения АЛ-828 на модели острого инфаркта миокарда и антиметастатическая активность на модели эпидермоидной карциномы легкого Льюис, противоопухолевая активность соединения ГГМ-27 на модели аденокарциномы молочной железы Са755.

Наиболее значимые работы:

1. Крыжановский, С.А. Поиск селективных блокаторов цинк-зависимых металлопротеиназ 2-го и 9-го типа в ряду бензоиламино(фенилсульфонил)-замещённых циклических аминокислот / С.А. Крыжановский, Г.В. Мокров, **О.С. Григоркевич**, И.Б. Цорин, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, А.М. Лихошерстов, Т.А. Гудашева // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – №3. – С. 3-8.
2. **Григоркевич, О.С.** Дизайн, синтез и фармакологическая активность нового ингибитора матричной металлопротеиназы-9 / **О.С. Григоркевич**, Г.В. Мокров, А.С. Дябина, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, Е.О. ИONOва, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева, А.Д. Дурнев // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 1. – С. 8-14.
3. **Григоркевич, О.С.** Матричные металлопротеиназы и их ингибиторы / **О.С. Григоркевич**, Г.В. Мокров, Л.Ю. Косова // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – №2. – С. 3-16.
4. **Григоркевич, О.С.** Поиск селективных ингибиторов матричной металлопротеиназы 2-го типа в ряду производных бензоиламино(фенилсульфонил)-замещённых циклических аминокислот / **О.С. Григоркевич**, Г.В. Мокров, Н.Н. Золотов, В.В. Барчуков, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 11. – С. 22-27.
5. **Григоркевич, О.С.** Антигипоксическая активность ингибитора матричной металлопротеиназы 2-го типа, производного фенилсульфонил-L-пролина / **О.С. Григоркевич**, К.Н. Колясникова, Г.В. Мокров // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 9. – С. 27-29.

6. Григоркевич, О.С. Получение нового ингибитора матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2*S*,4*R*)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты и выявление его противоопухолевой активности на модели аденокарциномы молочной железы / О.С. Григоркевич, Л.П. Коваленко, Р.В. Журиков, А.С. Пантеев, О.Ю. Кравцова, А.Г. Ребеко, Г.В. Мокров, Л.Г. Колик, Т.А. Гудашева, А.Д. Дурнев, В.Л. Дорофеев // Химико-фармацевтический журнал. – 2025. – Т. 59, № 2. – С. 10-19.

7. Григоркевич, О.С. Антиметастатическая активность ингибитора матриксной металлопротеиназы 2-го типа, производного фенилсульфонил L-пролина АЛ-828, на модели карциномы лёгкого Льюис у самцов мышей линии C57BL/6 / О.С. Григоркевич, Л.П. Коваленко, Г.В. Мокров, Л.Г. Колик, Т.А. Гудашева, В.Л. Дорофеев // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2025. – №2. – С. 9-17.

На автореферат диссертации поступили отзывы: из ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» от доктора биологических наук, старшего научного сотрудника кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Левицкой Н.Г.; из КК НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт» от кандидата биологических наук, старшего научного сотрудника лаборатории молекулярной нейрогенетики и врожденного иммунитета Долотова О.В.; из ФГБНУ «НИИОПП» от доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории общей патологии нервной системы Шаковой Ф.М.

В отзывах отмечается актуальность исследования, новизна и достоверность полученных результатов, корректность методических подходов, использование адекватных методов статистического анализа, значимость полученных результатов для фармакологии; все отзывы положительные.

Отзывы содержат заключение о соответствии работы критериям кандидатской диссертации; указывается, что автор диссертации достоин

присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной работы:

Щулькин Алексей Владимирович – специалист в области экспериментальной фармакологии. Его работы включают изучение фармакокинетики лекарственных средств, исследование антиоксидантных и антигипоксических свойств лекарственных средств и биологически активных соединений, рациональное использование лекарственных средств.

Каршиева Саида Шамильевна – специалист по изучению механизмов действия и специфической противоопухолевой активности новых противоопухолевых агентов и методов лечения опухолей на моделях опухолевого роста.

Диссертация Григоркевич О.С. посвящена поиску, синтезу и фармакологическому исследованию оригинальных ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов из ряда *N*-замещенных-[бензоиламино(фенилсульфонил)]-циклических аминокислот в эксперименте *in vitro* на модели окислительного стресса на клетках линии НТ-22, в эксперименте *in vivo* на опухолевых моделях у мышей и на модели острого инфаркта миокарда у крыс. Выявлена фармакологическая активность для соединений АЛ-828 и ГГМ-27.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО РУДН. Профилю работы Григоркевич О.С. соответствуют исследования кафедры биохимии имени академика Т.Т. Березова медицинского института РУДН.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Сконструированы и синтезированы новые соединения из ряда N-замещенных-[бензоиламино(фенилсульфонил)]-циклических аминокислот, обладающие ингибиторной активностью по отношению к матриксным металлопротеиназам 2-го и 9-го типа;

выявлены малотоксичные соединения 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин (шифр АЛ-828) с нейропротекторной, антиметастатической и кардиопротективной активностью и 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2*S*,4*R*)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота (шифр ГМ-27) с нейропротекторной и противоопухолевой активностью;

доказана перспективность и целесообразность дальнейшего изучения ГМ-27 и АЛ-828 в качестве средств лечения онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

сконструированы новые ингибиторы желатиназ на основе *N*-замещенных-[бензоиламино(фенилсульфонил)]-циклических аминокислот. С помощью структур полученных ингибиторов была уточнена фармакофорная модель селективных ингибиторов ММП-2;

выявлены нейропротекторная, антиметастатическая, противоопухолевая и кардиопротекторная активности оригинальных ингибиторов ММП-2 и ММП-9;

получены новые фармакологически активные соединения, которые могут стать основой для создания лекарственных средств;

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован широкий комплекс методических приемов (молекулярное моделирование с применением фармакофорного подхода, молекулярный докинг в программе Glide от Shroedinger, получение соединений методами классического органического синтеза, модель окислительного стресса на клетках НТ-22, модель карциномы легкого Льюис, модель аденокарциномы молочной железы Са755, модель острого инфаркта миокарда) позволили соискателю получить ингибиторы ММП-2 и ММП-9 и изучить их фармакологические эффекты;

выявлено среди полученных производных циклических аминокислот наличие нескольких оригинальных фармакологически активных соединений,

которые проявили ингибиторную активность по отношению к ММП-2 и ММП-9;

показана нейропротекторная активность соединений АЛ-828 и ГГМ-27 на модели окислительного стресса с использованием клеток НТ-22 в концентрациях 10^{-8} М и 10^{-5} – 10^{-6} М соответственно;

установлено, что соединение АЛ-828 в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг, в/б, проявляет антиметастатическую активность на модели эпидермоидной карциномы легкого Льюис;

определена для соединения АЛ-828 при субхроническом введении в дозе 30 мг/кг/сут, перорально, в модельных экспериментах, воспроизводящих острый инфаркт миокарда у крыс, кардиопротективная активность, не уступающая препарату сравнения – доксициклину;

показано, что соединение ГГМ-27 в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг, в/б, проявляет противоопухолевую активность на модели аденокарциномы молочной железы Ca755;

предложены среди ингибиторов ММП-2 и ММП-9 соединения, обладающие противоопухолевой и антиметастатической активностью с сопутствующими нейропротекторным и кардиопротективным действием;

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

представлены рекомендации по практическому применению нового ингибитора ММП-2 соединения АЛ-828 в качестве антиметастатического и кардиопротективного средства;

предложены рекомендации по практическому применению нового ингибитора ММП-2 и ММП-9 соединения ГГМ-27 в качестве противоопухолевого средства;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном лабораторном оборудовании, показана воспроизводимость результатов при неоднократном повторении экспериментов;

теория построена на основании накопленных данных по изучению фармакологических эффектов различных классов ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов и согласуется с опубликованными экспериментальными исследованиями по теме диссертации;

идея базируется на обобщении опыта отдела химии лекарственных средств, отдела лекарственной токсикологии и лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» в конструировании пептидоподобных и гетероциклических соединений с ингибиторной активностью по отношению к ММП-2 и ММП-9 и анализе передового отечественного и зарубежного опыта;

использован большой экспериментальный материал, при обработке первичных данных применены адекватные параметрические и непараметрические методы статистического анализа.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах процесса подготовки диссертационной работы. Соискатель лично участвовал в проведении конструирования, анализе методом молекулярного докинга, синтезе соединений, изучении ингибирующей активности соединений, изучении нейропротекторной, противоопухолевой, антиметастатической и кардиопротективной активности исследуемых соединений, систематизации и интерпретации результатов исследований, анализе литературных данных по теме диссертации, статистической обработке полученных результатов, написании патентов, статей и тезисов, представлении результатов на российских и международных конференциях. При непосредственном участии автора проведены конструирование, анализ, синтез, биохимические и поведенческие эксперименты.

На заседании 23 декабря 2025 года диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии – выявление в ряду *N*-замещенных-[бензоиламино(фенилсульфонил)]-циклических аминокислот соединений АЛ-828 и ГГМ-27, обладающих ингибирующей активностью по

отношению к матричным металлопротеиназам 2-го и 9-го типов, и их фармакологическое изучение в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, присудить Григоркевич Оксане Сергеевне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (д-р мед. наук – 9, д-р биол. наук – 7), участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета 24.1.183.02, проголосовали: за – 24, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного

совета 24.1.183.02

д-р фармацевт. наук,

профессор

Владимир Львович Дорофеев

Ученый секретарь

диссертационного

совета 24.1.183.02

канд. биол. наук

Екатерина Валерьевна Васильева

25.12.2023

