

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Бригадировой Анастасии Андреевны «Фармакологические свойства новых производных бифенила», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Бригадировой Анастасии Андреевны посвящено актуальной проблеме: поиску и изучению новых высокоактивных молекул с различным спектром фармакологических эффектов. Следует отметить, что комбинация привилегированных структур, выбранных и обоснованных диссертантом в качестве отправной точки для дальнейших исследований, в самом деле, несет в себе значительный потенциал. Во-первых, она содержит в своем составе бифенильный фрагмент, который является основой хорошо известных антигипертензивных препаратов с выраженным антагонистическим действием по отношению к ангиотензиновым АТ₁-рецепторам (кандесартан, валсартан и телмисартан) (Фомин В.В. и др. Клиническая нефрология. 2009. № 4. С. 63-70). Во-вторых, бензимидазол является одним из действующих начал следующих лекарственных препаратов: антигельминтных – альбендазол, мебендазол, тиабендазол; противоязвенных ингибиторов протонного насоса – омепразол, лансопризол, пантопризол; антигистаминных – астемизол; противовирусных – энвираден (Sivakumar R. et al. IJPR. 2011. № 3. P. 19-31). Можно сделать вывод, что производные бифенила, а также производные бифенила, сопряженные с бензимидазольным гетероциклом, могут быть перспективными группами для поиска новых соединений с разнообразной биологической активностью.

Таким образом, выбор исходного сочетания структурных фрагментов для последующего исследования фармакологических свойств полученных соединений представляется рациональным. Это, в значительной степени, обуславливает актуальность настоящей работы.

Научная новизна исследования

Автором теоретически обоснована необходимость исследования, проанализирована структура и проведены исследования по 10 видам фармакологической активности для 35 новых соединений, производных бифенила и конденсированных азолов. Показано преимущество гибридных линкерных структур, содержащих два фрагмента – бифенил и

бензимидазол. Впервые создана и опробована системная сетевая фармакологическая модель оценки антидиабетического действия с учетом взаимозависимости активностей для прогнозирования и отбора наиболее перспективных веществ для исследований *in vivo*.

Выявлен новый высокоактивный разрыватель сшивок в гликированных белках – соединение DF-5. Установлено его нефрозащитное действие на модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета с диабетической нефропатией, сопоставимое по эффективности с препаратом сравнения алагебриумом.

Среди гибридных линкерных структур были найдены две молекулы под шифрами DF-1 и DF-6 с высокими антиоксидантными и антирадикальными свойствами и впервые изучен их механизм действия *in vitro*.

Впервые, для соединения AZH-141 показаны высокая протеинтирозинфосфатаза 1B (PTP1B)-ингибирующая активность и умеренная способность активировать АМФ-активируемую протеинкиназу (AMPK), соответствующие эффективности веществ сравнения NSC-87877 и AICAR. Впервые показаны антигипергликемический эффект соединения AZH-141 и его способность снижать массу жировой ткани на модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета у крыс, находящихся на высокожировой диете, сопоставимые с аналогичными эффектами референтного препарата метформина.

Таким образом, диссертационное исследование имеет высокую степень научной новизны. На основании представленного анализа соискателем показано преимущество гибридных линкерных структур, содержащих два фрагмента – бифенил и бензимидазол, для поиска новых соединений с высокой фармакологической активностью и, возможно, эффективно взаимодействующих с более чем одним семейством биологических мишеней.

Научно-практическая значимость исследования

Для результатов диссертационной работы Бригадировой А.А. характерна высокая научно-практическая значимость, которая заключается в том, что выявленные закономерности при изучении и анализе различных видов фармакологической активности гибридных линкерных структур, содержащих бифенил и конденсированные азолы, могут быть использованы при целенаправленном поиске и синтезе новых высокоактивных веществ.

Важное значение для медицины могут представлять выявленные оригинальные молекулы, обладающие антидиабетическим и антиоксидантным действием. Оформленный по теме диссертационного исследования патент РФ на изобретение и одна принятая заявка

на патент РФ подтверждают возможность практического применения полученных результатов.

Полученные в работе данные используются химиками-синтетиками Волгоградского государственного технического университета и НИИ физической и органической химии Южного Федерального университета (г. Ростов-на-Дону) при целенаправленном синтезе новых соединений, а также в учебном процессе на кафедрах фармакологии и биоинформатики, фармакологии и биофармации ФУВ, фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета и в лаборатории экспериментальной фармакологии ГБУ ВМНЦ.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций в диссертационной работе Бригадировой А.А. не вызывает сомнения. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы, точностью статистической обработки полученных результатов. Результаты работы многократно докладывались и обсуждались на конференциях, съездах, конгрессах всероссийского и международного уровня.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа А.А. Бригадировой оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям. Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 46 рисунками в основной части и 4 рисунками в приложении, 35 таблицами в основной части и 5 таблицами в приложении. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы II-VII), обсуждения результатов (глава VIII), заключения, включающего выводы, практические рекомендации, а также перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 235 источников, и одного приложения.

Во введении работы хорошо обоснована её актуальность, показана новизна и научно-практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту; сформулированы цель и задачи диссертационной работы.

Обзор литературы включает 3 части, где подробно обосновывается перспективность поиска и разработки новых биологически активных соединений среди производных бифенила, бензимидазола и дифенилоксида. В заключительной части обзора высказано мнение о перспективности изучения фармакологических свойств гибридных соединений, содержащих комбинацию азолов и бифенила в базовой структуре.

Во второй главе дано подробное описание материалов и методов исследования, которые были использованы при выполнении поставленных в диссертации задач. Автором представлен обоснованный алгоритм научного поиска, который полностью соответствует рекомендациям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. Миронова А.Н.

Третья глава посвящена изучению фармакологических свойств новых линкерных производных бифенила и неконденсированных азолов. Установлены показатели EC_{50} для наиболее активных соединений. Проведен анализ зависимости фармакологических эффектов исследованных имидазольных и триазольных производных бифенила от их химической структуры.

В четвертой главе описывается экспериментальное исследование фармакологических эффектов новых линкерных производных, содержащих две привилегированные подструктуры – бифенил и неконденсированный или конденсированный бензимидазол. Рассчитаны показатели IC_{50} и LD_{50} соединений с наиболее высокими уровнями активности. Проведен анализ зависимости фармакологических свойств исследованных производных бифенила и бензимидазола от их химической структуры. Проведено изучение механизмов антиоксидантного действия соединений DF-1 и DF-6.

Пятая глава содержит информацию по изучению фармакологических свойств соединений – производных дифенилоксида.

Данные анализа *in silico* результатов скрининговых исследований и полученная оценка перспективности классов изученных соединений представлены в шестой главе. Согласно совокупности полученных данных для дальнейших экспериментальных исследований *in vivo* были отобраны соединения AZH-141 и DF-5.

В главе 7 представлены результаты исследований антидиабетических свойств *in vivo*, проведенных для наиболее активных соединений – AZH-141 и DF-5. В первой части главы приводятся результаты исследования соединения DF-5 с выявленной способностью разрушать сшивки гликированных белков *in vitro* и вещества сравнения ALT-711 (алагебриума) при курсовом 30-дневном введении в дозе 12,5 мг/кг внутривенно на

модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета и диабетической нефропатии.

Во второй части 7-1 главы представлены результаты изучения антидиабетической активности соединения AZH-141 при однократном введении интактным животным и при 21-дневном введении животным со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом, находящимся на высокожировой диете, с учетом ранее выявленной у него ингибирующей РТР1В активности и способности активировать АМРК *in vitro*.

В восьмой главе приводится обобщение и обсуждение результатов, полученных в ходе исследования. Проводится интерпретация полученных данных с позиций концепции привилегированных структур, сравнительной эффективности, а также статистической доказательности. Обобщаются полученные данные о фармакологической активности новых производных бифенила и обсуждаются дальнейшие перспективы поиска высокоактивных соединений среди данной группы.

В заключении кратко обобщаются все полученные данные, формулируются выводы и практические рекомендации по использованию результатов работы.

Выводы диссертации полностью констатируют основные результаты исследования и полностью подтверждают достижение поставленной цели.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и отображает основные положения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 22 печатные работы, отражающих ее основные положения, в том числе, 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 1 патент на изобретение.

Диссертационная работа не вызывает принципиальных замечаний. В то же время хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему в качестве препарата сравнения для новых соединений с антидиабетической активностью был выбран метформин – препарат из группы бигуанидов?

2. В работе выявлена относительно низкая эффективность соединений (имидазолиевые и тиазолиевые производные бифенила AZHT-7, RUI-25, RUI-26) по отношению к ДПП-4 по сравнению с вилдаглиптином (галвусом). Почему в этом эксперименте в качестве препарата сравнения использовали вилдаглиптин, а не ситаглиптин (янувия), у которого константы ингибирования для фермента могут быть более близкими к Вашим соединениям?

3. В работе показано, что соединение AZHT-9 существенно превосходит препарат сравнения ацетилсалициловую кислоту по показателю EC_{50} . Какой, по Вашему мнению, молекулярный механизм действия этого соединения? Можно ли предположить его влияние на систему циклооксигеназ?

Заключение

Диссертационная работа Бригадировой Анастасии Андреевны на тему: «Фармакологические свойства новых производных бифенила», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной проблемы фармакологии – поиск и разработка новых лекарственных средств, имеющей существенное значение для фундаментальной и практической медицины, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующая лабораторией психофармакологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 –
фармакология, клиническая фармакология,
профессор

Воронина Татьяна Александровна



125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел.: (495)601-21-84, (495)601-24-23
Адрес электронной почты:
zakusovpharm@mail.ru

Подпись проф. Т.А. Ворониной достоверно:
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
к.б.н.



В.А. Крайнева

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ ВОРОНИНОЙ Т.А.

по диссертации Бригадировой Анастасии Андреевны «Фармакологические свойства новых производных бифенила»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология,
клиническая фармакология

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, должность города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 3 года)
Воронина Татьяна Александровна	1938 г., РФ	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», ведомственная принадлежность Федеральное агентство научных организаций, г. Москва, заведующая лабораторией психофармакологии	Доктор медицинских наук (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология)	Профессор (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология)	14.03.06-фармакология, клиническая фармакология, медицина, медицинские науки	<p>1. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике // Русский медицинский журнал. Неврология. – 2016. – № 1. – С. 1-6.</p> <p>2. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 63-70.</p> <p>3. Воронина Т.А., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Г., Гайдуков И.О., Авакян Г.Н. Сравнительные противосудорожные и противогипоксические эффекты астрокса и мексидола в инъекционных</p>

						<p>лекарственных формах и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в субстанции // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 115-121.</p> <p>4. Островская Р.У., Озерова И.В., Гудашева Т.А., Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Сравнительная активность пролинсодержащего дипептида «Ноопепт» и ингибитора дипептидил-пептидазы-4 Ситаглиптина на модели развивающегося диабета у крыс. // Бюл. Экспер биологии и медицины, 2013, т. 9, с. 317-322.</p> <p>5. Середенин С.Б., Островская Р.У., Воронина Т.А., Золотов Н.Н., Яркова М.А., Дурнев А.Д. Средство для профилактики и лечения диабета. Патент 2597848 РФ, 2014, Бюл. № 26.</p>
--	--	--	--	--	--	---

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», к.б.н.

18 октября 2017 г.
 125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8
 тел. (495)601-21-57, (499) 151-18-81
 Адрес электронной почты:
 zakusovpharm@mail.ru



В.А. Крайнева