

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 Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность

Внедрение и широкое использование технологии высокопроизводительного скрининга в современной фармакологии позволило интенсифицировать процесс изучения соединений на разнообразные виды биологической активности. Однако данный подход не привел к массовому увеличению числа новых молекул – кандидатов в лекарственные средства, успешно прошедших доклинические и клинические исследования. По этой причине в медицинской химии продолжают развиваться рациональные подходы к разработке перспективных фармакологических агентов, позволяющие на ранних исследовательских этапах снизить риски и материальные затраты. Одним из таких направлений является концепция привилегированных структур или подструктур (Bachurin S.O., Zefirov N.S. Herald of the Russian Academy of Sciences. 2010. № 3. P. 279-284; Duarte C.D. et al. Mini Rev. Med. Chem. 2007. № 11. P. 1108-1119). Сочетание привилегированных структур при разработке соединений-лидеров позволяет увеличить вероятность нахождения новых высокоактивных молекул, влияющих на разные биомишени.

Производные бифенила и бензимидазола, как одни из представителей привилегированных структур (DeSimone R.W. et al. Comb. Chem. High Throughput Screen. 2004. № 5. P. 473-494; Costantino L. et al. Curr. Med. Chem. 2006. № 1. P. 65-85), могут представлять интерес как потенциальные биологически активные вещества, для которых характерен широкий спектр различных фармакологических свойств.

На основании изложенного выше актуальным и целесообразным является изучение фармакологической активности соединений, содержащих структурную комбинацию следующих привилегированных фрагментов – бифенила и конденсированных (неконденсированных) азолов.

Научная новизна исследования

В диссертации А.А. Бригадировой содержатся подходы и научно обоснованные разработки, обеспечивающие решение важных задач экспериментальной фармакологии. Автором впервые были проведены скрининговые исследования по 10 видам фармаколо-

гической активности для 35 веществ, сочетающих в себе различные привилегированные подструктуры, скомбинированные с бифенильным фрагментом.

Показано преимущество гибридных линкерных структур, содержащих два фрагмента – бифенил и бензимидазол, несколькими статистическими методами. 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*.

Автором установлено, что соединение DF-5 проявляет регулируемую активность и способно разрывать сшивки гликированных белков, отмечается нефрозащитное действие экспериментального соединения на модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета с диабетической нефропатией. Выявленные эффекты не уступают по уровню проявляемых эффектов веществу сравнения ALT-711 (алагебриуму).

Автором, так же, выявлены две молекулы – 9-метил-2-бифенилимидазо[1,2-а]бензимидазол (DF-1) и 9-диметиламиноэтил-2-бифенилимидазо[1,2-а]бензимидазол (DF-6) – с высокими антиоксидантными и антирадикальными свойствами, впервые изучен их механизм действия *in vitro*.

С помощью набора методов были выявлены высокая протеинтирозинфосфатаза 1В (PTP1B)-ингибирующая активность и умеренная способность активировать АМФ-активируемую протеинкиназу (АМПК), показан антигипергликемический эффект для соединения AZH-141.

Научно-практическая значимость исследования

Выявленная в ходе проведенного исследования большая вариабельность в аспекте проявления различных видов фармакологической активности гибридных линкерных структур, содержащих бифенил и конденсированные азолы, может быть использована при целенаправленном поиске и синтезе новых высокоактивных веществ. Данный подход построения сетевой фармакологической модели может быть рекомендован для прогнозирования и отбора перспективных соединений для исследования *in vivo* с другими видами биологической активности.

Научно-практическая значимость исследования подтверждается одним патентом и одной подтвержденной заявкой на патент, полученными на выявленные соединения.

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 и выводов диссертационной работы

Высокая степень достоверности научных положений, выводов и рекомендаций по полученным результатам в диссертационной работе А.А. Бригадировой подтверждается достаточным объемом исследований *in silico*, *in vitro* и *in vivo* с использованием высокоточного оборудования, общепринятых и применяемых в современной экспериментальной фармакологии подходов к изучению механизмов действия и специфической активности, адекватных методов статистической обработки данных.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа изложена на 173 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 46 рисунками, 35 таблицами в основной части и 5 таблицами, 4 рисунками в приложениях. Работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и состоит из введения, обзора литературы (глава I), главы с описанием материалов и методов (II), экспериментальной части (главы III-VIII), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 235 источника, в том числе 199 зарубежных, и приложений.

Во введении автор обосновывает актуальность темы диссертационного исследования и степень научной разработанности проблемы, ставит четкие цель и задачи, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов, личный вклад.

В первой главе автором приводится литературный обзор современного состояния изучаемой проблемы, дается подробный анализ данных за последнее время, подтверждающий актуальность исследования привилегированных структур как один из подходов в медицинской химии к созданию новых высокоактивных соединений и подтверждается, что молекула бифенила является привилегированной подструктурой, то есть базовой структурой со способностью эффективно связываться с более чем одним семейством биологических мишеней, и может служить основой для создания высокоселективных лигандов с разнообразными видами активности.

В заключение первой главы обосновывается перспективность изучения фармакологических свойств гибридных соединений, содержащих комбинацию азолов и бифенила в базовой структуре.

Во второй главе описываются материалы и методы, использованные автором в исследовании. Изложение последних состоит из подразделов, позволяющих легко ориентироваться в широком спектре фармакологических методов исследования. Используемые в диссертации методы исследования заслуживают высокой оценки.

В третьей главе автором представлены результаты проведения направленного поиска новых биологически активных соединений среди линкерных производных бифенила и неконденсированных азолов. По результатам скринингового этапа исследованные имидазолиевые и тиазолиевые производные бифенила проявили высокие антиагрегантные свойства и активирующее действие в отношении АМРК.

В четвертой главе описаны поиски новых биологически активных соединений среди линкерных производных бифенила, сопряженных с конденсированными азолами.

Данные представлены в соответствии с поставленными автором задачами. Приводятся результаты изучения биологической активности новых линкерных производных, содержащих две привилегированные подструктуры – бифенил и неконденсированный или конденсированный бензимидазол, по результатам чего было обнаружено, что данные гибридные комплексы характеризуются выраженными антиагрегантными, антиоксидантными, активирующими АМРК и ингибирующими РТР₁В эффектами, а также способностью разрывать сшивки гликированных белков.

Во второй части четвертой главы представлены результаты изучения наиболее активных соединений в широком диапазоне концентраций с последующим расчетом их показателей IC_{50} и LD_{50} . По результатам чего, автором для дальнейшего углубленного фармакологического изучения механизмов антиоксидантного действия были выбраны соединения DF-1 и DF-6, после чего было проведено изучение механизмов их антиоксидантного действия на различных моделях. При этом показано, что активность обоих соединений в тесте окисления радикала ДФПГ• оказалась невысокой.

В пятой главе приведены результаты поиска биологически активных веществ среди производных дифенилоксида, активность которых оказалась неконкурентоспособна.

В шестой главе представлены данные анализ результатов скрининговых исследований методами *in silico*, оценка перспективности классов изученных соединений. Автором проведен сравнительный анализ спектров 10 видов фармакологической активности. Используемая системная сетевая фармакологическая модель антидиабетического действия производных бифенила и дифенилоксида позволила автору отобрать соединения для изучения *in vivo* с учетом уровня каждого вида активности и их взаимозависимости; такими соединениями стали AZH-141 и DF-5.

В седьмой главе автором проводится изучение двух наиболее активных соединений в исследованиях *in vivo*, приводятся результаты исследования соединения DF-5 с показанной способностью разрушать сшивки гликированных белков *in vitro* и вещества сравнения ALT-711 (алагебриума) при курсовом введении на модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета и диабетической нефропатии.

Во второй части 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 выявленных у него ингибирующей РТР1В активности и способности активировать АМПК *in vitro*.

В восьмой главе приводится обсуждение полученных результатов, их сопоставление с современными литературными данными, рассматриваются перспективы дальнейшего поиска веществ. Проводится интерпретация полученных данных с позиций концепции привилегированных структур, сравнительной эффективности, а также статистической доказательности.

В заключении автором кратко обобщаются все полученные данные, формулируются выводы и практические рекомендации по использованию результатов работы. Основные выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам. Все задачи решены, выводы обоснованы, логично вытекают из представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

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

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие дискуссионные вопросы:

1. Насколько важным представляется автору обнаружение у изучаемых соединений антиоксидантной активности, учитывая, что клиническая эффективность средств с преобладающим антиоксидантным действием оказалась, в целом, ниже прогнозируемой.

2. Анализировался ли автором возможный спектр «антимитохондриальной» для соединений под шифрами AZH-141 и DF-5?

3. Почему при изучении нефропротективного эффекта соединения DF-5 в качестве одного из препаратов сравнения не использовались ингибиторы АПФ, клинически рассматриваемые как «эталонные» нефропротекторы?

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

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, должности, 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)
Оковитый Сергей Владимирович	1968 г., РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакологии и	Доктор медицинских наук (14.03.06-фармакология, клиническая фармакология)	Профессор по кафедре фармакологии	14.03.06-фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	1. Титович И.А., Сысов Ю.И., Болотова В.Ц., Оковитый С.В. Нейротропная активность нового производного аминостанола в условиях экспериментальной ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 5. – С. 3-6. 2. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 9. – С. 3-7. 3. Куликов А.Н., Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. и др. Эффекты эмпаглифлозина

		клинической фармакологии					при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией // Журнал Сердечная недостаточность.- 2016.- Т.17, №6.- С.454-460.
--	--	--------------------------	--	--	--	--	---

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СПбХФА
 Минздрава России
 кандидат .фарм.наук, доцент

Н.Г. Золотарева



Подпись руки *Золотарева Н.Г.*
 удостоверение 24.10.2018
 Начальник ОД, Удальцов Н.С.