

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бригадировой Анастасии Андреевны  
на тему: «Фармакологические свойства новых производных бифенила»,  
представленной на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности  
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Работа Бригадировой А.А. посвящена актуальной проблеме поиска и разработки новых высокоактивных соединений, влияющих на различные биомишени, а именно экспериментальному изучению фармакологических свойств новых гибридных линкерных соединений, содержащих комбинацию привилегированных структур.

Базируясь на анализе научной литературы, исследованиях, ранее проведенных на кафедре фармакологии Волгоградского медицинского университета, автор выбрал для изучения комбинацию следующих привилегированных подструктур – бифенил и конденсированные азолы.

Целью диссертационного исследования было изучение влияния новых гибридных линкерных соединений, содержащих комбинацию бифенильного и азольных фрагментов, на следующие виды фармакологической активности: АТ<sub>1</sub>-блокирующая, антиагрегантная, антигликирующая, регликирующая, антиоксидантная, влияние на активность ферментов: гликогенфосфорилазы, АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК), протеинтирозинфосфатазы 1В (РТР1В), дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и глюкокиназы.

Диссертант изучил не только разнообразные эффекты указанных выше производных в скриннинговых тестах *in vitro*, а также дозозависимое действие наиболее активных соединений по отдельным видам активности, но и исследовал аспекты механизма действия наиболее перспективных веществ и их активность *in vivo* на различных моделях экспериментальных патологий.

При анализе полученных результатов автор пришел к заключению о том, что гибридные линкерные производные, содержащие комбинацию бифенильного и

азольных фрагментов, а именно 1-диалкиламиноалкил-3-бифенил-2-иминобензимидазолины, 9-замещенные 2-дифенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазолы и 9-замещенные 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазолы обладают высокой антиоксидантной, регликирующей, антиагрегантной, РТР1В-ингибирующей и АМРК-активирующей активностью. Комбинация двух привилегированных структур – бифенила и конденсированных азолов – в изученных линкерных гибридных соединениях приводит к повышению частоты встречаемости таких видов активности, как антиоксидантная, регликирующая, антиагрегантная, РТР1В-ингибирующая и АМРК-активирующая. Наиболее активным соединением среди изученных, проявившим свойства разрывателей поперечных сшивок гликированных белков, является вещество под шифром DF-5 с уровнем  $IC_{50}$ , превосходящим эффект вещества сравнения алагебриума (ALT-711). Наиболее выраженные антиоксидантные и антирадикальные свойства выявлены для соединений DF-1 и DF-6, влияющих преимущественно на активность радикалов люминола, супероксида и АВТС•. В условиях стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета соединение DF-5 в дозе 12,5 мг/кг при 30-дневном введении оказывает нефрозащитный эффект, по сравнению с контрольной группой снижая количество белка в моче в 2 раза и уровень суточной экскреции белка в 2,5 раза, а также уменьшая выраженность фиброзных изменений в тканях почек и стенках капилляров. На модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета в комбинации с высокожировой диетой соединение AZN-141 в дозе 30 мг/кг при 21-дневном введении оказывает антигипергликемическое действие, снижая показатели гликемии крови с 15-го дня после начала введения по сравнению с исходными значениями, и уменьшает массу эпидидимальной жировой ткани в 1,8 раза.

Для обработки полученных экспериментальных данных использованы адекватные методы статистической обработки, на основании чего можно заключить о достоверности полученных результатов.

Важность полученных результатов велика как с теоретической, так и с практической точки зрения, т.к. они открывают новые возможности при целенаправ-

ленном поиске новых высокоактивных веществ среди гибридных линкерных структур, содержащих два фермента – бифенил и бензимидазол.

Автореферат написан хорошим литературным языком. Результаты работы полностью представлены в опубликованных работах в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и не вызывают сомнения в своей достоверности. Практическая ценность исследования подтверждается получением патента РФ на изобретение.

На основании представленного автореферата, можно заключить, что работа Бригадировой Анастасии Андреевны «Фармакологические свойства новых производных бифенила» отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук  
по специальности 14.03.06 –

фармакология, клиническая  
фармакология,

профессор  Галенко-Ярошевский Павел Александрович

350063 г. Краснодар, ул. Седина, 4

Тел.: +7 (861)262-34-99

Адрес электронной почты: Galenko.Yarochesky@gmail.com

Подпись проф. П.А. Галенко-Ярошевского удостоверяю:

