

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.

Актуальность. Диссертационная работа Бригадировой А.А. посвящена изучению фармакологических свойств, комбинированных производных, содержащих бифенильную и азольные структуры, преимущественно на показатели, имеющие отношение к сердечно-сосудистой системе, и перспективные ферменты-мишени, играющие непосредственную роль в патогенезе сахарного диабета.

Исследование является перспективным, так как концепция привилегированных структур в настоящее время рассматривается как один из подходов в медицинской химии к созданию новых высокоактивных соединений и в ряде работ подтверждается, что молекулы бифенила и бензимидазола являются привилегированными подструктурами, то есть базовыми структурами со способностью эффективно связываться с более чем одним семейством биологических мишеней, и могут служить основой для создания высокоселективных лигандов с разнообразными видами активности.

Цели и задачи исследования сформулированы четко, для их решения в работе использован набор современных методов, доступных в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и ГБУ ВМНЦ.

Высокой оценки заслуживают использованные в работе современные и адекватные методы исследования, которые включают в себя десять фармакологических скрининговых моделей *in vitro*, компьютерный анализ *in silico*, изучение механизмов

антиоксидантного действия наиболее активных веществ на моделях с различным генезом свободно-радикальных реакций *in vitro*, изучение антидиабетических эффектов наиболее активных веществ *in vivo* на экспериментальной модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета с формированием диабетической нефропатии и на экспериментальной модели стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета в комбинации с высокожировой диетой.

Научная новизна и практическая значимость исследования.

Впервые для 35 производных бифенила и азолов были изучены десять различных видов фармакологической активности. 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*. Найдены соединения с высоким уровнем антиагрегантной, антиоксидантной, регликирующей, РТР1В-ингибирующей и АМПК-активирующей активности. Среди гибридных линкерных структур были найдены две молекулы – DF-1, DF-6 с высокими антиоксидантными и антирадикальными свойствами, впервые изучен их механизм действия *in vitro*. В ходе исследования *in vivo* было отмечено высокое нефрозащитное действие соединения DF-5, сопоставимое с эффектом вещества сравнения алагебриума. Также антигипергликемический эффект и способность снижать массу жировой ткани *in vivo* соединения AZH-141 оказались сопоставимыми с соответствующими эффектами референтного препарата сравнения метформина. Рекомендовано проведение расширенных доклинических исследований антидиабетогенного потенциала соединений под лабораторными шифрами AZH-141 и DF-5.

В целом работа создает положительное впечатление, особенно достаточное разнообразие скрининговых моделей для исследования различных эффектов соединений.

Для обработки полученных результатов применены адекватные методы статистического анализа.

Диссертационная работа по своей актуальности, методическому уровню, новизне и научно-практической значимости результатов, обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор А.А. Бригадирова заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий отделом фармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» Томского НИМЦ РАН, Заслуженный деятель науки РФ, Отличник здравоохранения РФ, доктор биологических наук,

профессор

Плотников Марк Борисович

634028 г. Томск, проспект Ленина, 3

Тел.: 8 (3822) 41-83-73

Адрес электронной почты:

mbp2001@mail.ru

Подпись проф. М.Б. Плотникова удостоверяю:

Ученый секретарь НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ,

д.м.н., профессор РАН



Н.Н.Зюзьков