

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ Покровского Михаила Владимировича на диссертацию Клочкова Владлена Геннадиевича на тему «Фармакологические свойства новых производных 2-оксиндола», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

**Актуальность темы исследования.** Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и возникающие при нем осложнения являются глобальной проблемой современности. При этом современные антидиабетические препараты не обеспечивают все необходимые потребности здравоохранения. В связи с этим перспективным направлением является разработка новых противодиабетических препаратов, оказывающих плеiotропное действие как на патогенез заболевания, так и на возникающие при нем ранние и поздние осложнения.

Диссертация Клочкова Владлена Геннадиевича посвящена изучению влияния производных 2-оксиндола на активность альфа-глюкозидазы и киназы гликогенситазы типа 3 бета, которые являются перспективными мишенями для разработки новых антидиабетических препаратов. Данное направление перспективно в современной фармакологии и обуславливает актуальность проведенной работы.

**Научная и практическая значимость исследования.** Диссертационная работа Клочкова В.Г. имеет высокую степень научной новизны. Автором впервые изучено влияние 27 новых производных 2-

оксиндола на активность альфа-глюкозидазы и/или киназы гликогенсинтазы типа 3 бета (GSK3B). Выявлены соединения К-167 и К-248 - высокоактивные ингибиторы GSK3B, для которых подтверждено антидиабетическое, противовоспалительное, антиагрегантное и антитромботическое действие на клеточных и животных моделях. Производное К-170(1) – микромолярный ингибитор альфа-глюкозидазы, оказывает выраженную антигипергликемическую активность в пероральных тестах толерантности к дисахаридам. Вещества К-167, К-170(1) и К-248 не вызывают гибель неонатальных фибробластов сердца крыс в конечной концентрации 20 мкМ и первичных перитонеальных макрофагов мышей в конечной концентрации 7 мкМ. Производное К-167 относится к 5-му классу острой токсичности при пероральном введении. Все экспериментальные данные подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований.

**Структура и оформление диссертации.** Работа изложена на 176 страницах, проиллюстрирована 82 рисунками и 23 таблицами. Включает в себя разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов автора, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы содержащий 189 источников (15 отечественных и 174 зарубежных).

**В первой главе** проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Представлен современный взгляд на патогенетические механизмы развития СД2, возможности применения производных 2-оксиндола для их коррекции.

**Во второй главе** описаны материалы и методы исследования. Использованные автором методы современны, решают поставленные в диссертации задачи. Проведена статистическая обработка результатов.

Материалы собственных исследований изложены в главах 3 и 4.

**В третьей главе** приведены результаты изучения влияния веществ на активность киназы гликогенкиназы типа 3 бета, описано взаимодействие соединений с ферментом путем молекулярного докинга, проанализирована взаимосвязь активности производных от химической структуры: производные 3-арилиден-2-оксиндола оказались более перспективными и активными в сравнении с 3,3-дизамещенными-2-оксиндолами, в положении С3 (R1) наличие шестичленного ароматического цикла с гетероатомом в орто-положении или гидроксильной группой в пара-положении повышало ингибирующую GSK3B активность. Выявлены соединения лидеры: К-167 – наномолярный ингибитор GSK3B и К-248 – микромолярный ингибитор с выраженным противовоспалительным действием.

Впервые показано, что производное К-167 оказывает выраженный антигипергликемический эффект как при однократном, так и при хроническом пероральном введении животным с экспериментальным СД2 в дозе 30 мг/кг. Соединение при хроническом введении в течение 3 месяцев нормализует показатели углеводного и липидного обменов, а также препятствует развитию хронического подострого воспаления и оксидативного стресса. Выявлена противовоспалительную активность вещества при стимулировании первичных перитонеальных макрофагов мышей липополисахаридом (снижение синтеза оксида азота, ИЛ-6, отсутствие влияние на фагоцитарные свойства макрофагов, препятствование чрезмерной поляризации), и на животной модели местного воспаления (снижение синтеза оксида азота, ФНО-а). Также для производного характерна антиагрегантная и антитромботическая активности, что может быть использовано для коррекции осложнений СД2. По результатам исследования острой токсичности соединение К-167 отнесено к 5 классу токсичности.

Производное К-248 при хроническом пероральном введении в дозе 30 мг/кг оказывает антидиабетическую активность. Для соединения характерен выраженный противовоспалительный эффект, подтвержденный *in vitro* и *in*

*vivo* (при однократном введении и на модели СД2). Кроме того, выявлено наличие антиагрегантной активности.

**В четвертой главе** описаны результаты изучения влияния соединений на активность альфа-глюкозидазы, установлено, что производные 3-арилден-2-оксиндола оказались более перспективными и активными в сравнении с 3,3-дизамещенными-2-оксиндолами, в положении С3 (R1) наличие гетероциклических радикалов снижало, а карбоциклических радикалов с заместителем в пара-положении увеличивало ингибирующую альфа-глюкозидазу активность, наличие амидной группировки в положении С5 (R2 для 3-арил-2-оксиндолов и в положении R3 для 3,3-дизамещенных-2-оксиндолов) также увеличивало активность соединений. Выявлено соединение К-170(1) - микромолярным ингибитор альфа-глюкозидазы. Методом молекулярного докинга показано взаимодействие вещества с ферментом в аллостерическом сайте, в отличии от препаратов, используемых в клинике. При пероральном введении (5 мг/кг) соединение К-170(1) оказывает выраженный антигипергликемический эффект, сопоставимый с препаратом сравнения акарбозой (5 мг/кг), в пероральном тесте толерантности к дисахаридам (мальтоза, сахароза). Достоверного влияния в тесте толерантности к глюкозе выявлено не было, что подтверждает механизм действия соединения. Проведен *in silico* анализ ADMET, согласно которому, соединение хорошо абсорбируется в ЖКТ и относится к классу всасываемых ингибиторов альфа-глюкозидазы, для которого характерна меньшая частота возникновения побочных эффектов.

**Пятая глава** посвящена обсуждению результатов исследования, можно сделать вывод о целесообразности проведения доклинических исследований соединений К-167, К-248 и К-170(1). Производные К-167 и К-248 ингибируют активность GSK3B, лекарственных препаратов для терапии СД2 с подобным механизмом действия не разработано. Для них характерна высокая антидиабетическая активность, препятствование чрезмерной поляризации

макрофагов, при отсутствии влияния на врожденный бактериальный ответ, что , характерного для сахарного диабета 2 типа.

Диссертация завершается 11 выводами, соответствующими полученным результатам. Практические рекомендации логичны и соответствуют полученным данным.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.**

Представленный большой объем экспериментальных данных, их корректная статистическая обработка, описание и анализ позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как обоснованные.

Автореферат диссертации полностью отражает суть и основное содержание диссертационного исследования.

Основное результаты работы отражены в 11 публикациях, из них 3 в журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени, получен 1 патент на изобретение РФ.

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности работы.

1. Производные К-167 и К-248 по Вашему мнению предотвращают развитие хронического подострого воспаления, проявляют антиагрегантные и антитромботические свойства. Может ли это свидетельствовать о возможном эндотелиопротективном действии при сосудистых осложнениях СД2.
2. Вы рекомендуете проведение доклинических исследований соединений К-167, К-248 и К-170. Какой из имеющихся классов гипогликемических

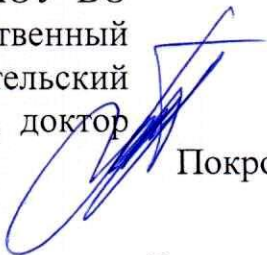
средств будет наиболее целесообразно использовать в комбинированной терапии с ингибиторами альфа-глюкозидазы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Клочкова Владлена Геннадиевича на тему: «Фармакологические свойства новых производных 2-оксиндола», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи фармакологии, поиске перспективных молекул в лекарственные кандидаты для терапии сахарного диабета 2 типа.

Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология. Актуальность, научная новизна и научно-практическая значимость работы соответствуют всем требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ №355 от 24.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология, а ее автор Клочков В.Г. достоин присуждения искомой научной степени.

Официальный оппонент  
Заведующий кафедрой фармакологии и  
клинической фармакологии ФГАОУ ВО  
«Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет» Минобрнауки РФ, доктор  
медицинских наук, профессор

 Покровский Михаил Владимирович

федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет»

Адрес: 308015, Российская Федерация, г. Белгород, ул. Победы, 85  
Тел: (4722) 30-12-11, E-mail: Info@bsu.edu.ru  
www.bsu.edu.ru

« 18 » января 2022 года

Личную подпись  
удостоверяю  
Документовед  
управления  
6 по развитию  
персонала и  
кадровой работе



## СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Покровский Михаил Владимирович, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Ключкова Владлена Геннадиевича «Фармакологические свойства новых производных 2-оксиндола», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирован.

"18" ноября 2021 г.

  
\_\_\_\_\_

подпись

Подпись доктора медицинских наук, профессора Михаила Владимировича Покровского «удостоверяю».

Личную подпись  
удостоверяю  
Документовед  
управления  
по развитию  
персонала и  
кадровой работе



308007 г. Белгород, ул. Победы, 85  
Тел.: (4722) 30-12-11  
Адрес электронной почты:  
Info@bsu.edu.ru

**Сведения об официальном оппоненте  
по диссертации Ключкова Владлена Геннадиевича «Фармакологические  
свойства новых производных 2-оксидола», на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6 -  
Фармакология, клиническая фармакология**

Ф.И.О. оппонента	Покровский Михаил Владимирович
Учёная степень	доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология
Ученое звание	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ
Занимаемая должность	заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Почтовый индекс, адрес	308007 г. Белгород, ул. Победы, 85
Телефон	(4722) 30-18-59
Адрес электронной почты	mpokrovsky@yandex.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тарасова, А. П. Инкретиновые пептиды: новые мишени в коррекции ишемически-реперфузионных повреждений миокарда / А. П. Тарасова, М. В. Покровский, Л. М. Даниленко // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2020. – № 1. – С. 29-36.</li> <li>2. Патент № 2687979 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28, А61К 31/40, А61К 31/4164. Способ коррекции стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета у крыс с использованием лекарственного средства на основе амида гетероциклических кислот : № 2018109513 : заявл. 19.03.2018 : опубл. 17.05.2019 / М. В. Корокин, М. В. Покровский, Т. Г. Покровская [и др.] ; заявитель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Белгородский государственный национальный исследовательский университет" (НИУ "БелГУ").</li> <li>3. Study of anti-inflammatory activity of a new non-opioid analgesic on the basis of a selective inhibitor of TRPA<sub>1</sub> ion channels / E. A. Beskhmel'nitsyna, M. V. Pokrovskii, A. A. Peresyapkina [et al.] // Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 18. – No 2. – P. 110-125</li> </ol>

Проректор по науке и инновациям НИУ «БелГУ» Репников Н.И.

" 08 " 11 2021 г.

