

Отзыв

на автореферат диссертации Клочкова Владлена Геннадиевича «Фармакологические свойства новых производных 2-оксиндола», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является мультифакторным распространенным заболеванием, характеризующимся развитием инсулинорезистентности, уровня глюкозы в плазме крови, воспалительным процессом и возникающими осложнениями. В связи с этим одним из актуальных направлений поиска новых антидиабетических препаратов является сочетание противодиабетического и других видов действия, корректирующих его осложнения и хроническое подострое воспаление.

Клочковым В.Г. были получены принципиально новые данные о фармакологических свойствах новых производных 2-оксиндола. Изучено влияние соединений на активность альфа-глюкозидазы и/или киназы гликогенсинтазы типа 3 бета, описана взаимосвязь химической структуры и активности, цитотоксичность на первичных клеточных линиях мышей, а также описана модель связывания соединений с ферментом методом молекулярного докинга.

Диссертантом выявлены производные К-167 и К-248, снижающие активность киназы гликогенсинтазы типа 3 бета. Данные соединения оказывают выраженную антидиабетическую активность на животных моделях сахарного диабета 2 типа, при этом имеют для них обнаружено высокая противовоспалительная активность, подтвержденная на клеточной и животной модели. Препятствование чрезмерной поляризации макрофагов и отсутствие влияние на врожденный бактериальный ответ, препятствует развитию хронического подострого воспаления, характерного для СД2, и его осложнений. Также выявлена антиагрегантная и антитромботическая активности. Соединение К-167 относится к 5 классу токсичности (нетоксичные), что является благоприятным знаком для дальнейшего углубленного изучения.

Было проведено изучение производного К-170(1) ингибирующего активность альфа-глюкозидазы. По результатам молекулярного докинга, соединение связывается с аллостерическим центром фермента, в отличии от лекарственных препаратов. Доказана его антигипергликемическая активность в пероральном тесте толерантности к дисахаридам (мальтоза, сахароза). На основании данных ADMET соединение хорошо всасывается в

ЖКТ, что относит его к классу всасываемых ингибиторов альфа-глюкозидазы, имеющих меньшую вероятность развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Приведенные экспериментальные данные получены автором впервые и статистически обработаны, на основании чего можно заключить о их достоверности. Работа представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, имеющее важное теоретическое и прикладное значение.

Таким образом, основываясь на представленных в автореферате результатах, можно сделать вывод, что диссертация Ключкова Владлена Геннадиевича «Фармакологические свойства новых производных 2-оксиндола», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. – фармакология, клиническая фармакология соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Заведующая лабораторией
психофармакологии ФГБНУ «НИИ
фармакологии Им. В.В. Закусова»,
Заслуженный Деятель Науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Воронина

«_26_»_января_2022_г.

Подпись профессора Т.А. Ворониной заверяю
Ученый секретарь, ФГБНУ

«Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»
Кандидат биологических наук

В. А Крайнева

Адрес: 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Телефон: +7 (499) 151-18-81

E-mail: zakusovpharm@mail.ru

