

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бабкова Дениса Александровича
«Мишень-ориентированный поиск антидиабетических соединений
и их фармакологические свойства», представленной на соискание
ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности

3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертационная работа Дениса Александровича Бабкова посвящена разработке системы мишень-ориентированного поиска мультитаргетных соединений, обеспечивающих комплексное антидиабетическое действие, которое включает в себя снижение периферической инсулинорезистентности и системного воспаления, стимулирование пролиферации бета-клеток поджелудочной железы, нормализация метаболизма глюкозы и липидов при сахарном диабете 2-го типа.

Актуальность избранной темы обусловлена высокой социальной значимостью диабета и его отдаленных последствий, как в России, так и во всем мире, и недостатками имеющихся терапевтических средств, включая ограниченную эффективность и нежелательные побочные эффекты.

Научная новизна. В диссертационной работе Д.А. Бабкова разработана методология мишень-ориентированного поиска антидиабетических соединений, включая этап виртуального скрининга структур, согласно прогнозу обладающих требуемыми фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, изучения специфической активности *in vitro* и ее подтверждения *in vivo* на моделях диабета у экспериментальных животных. С применением этой методологии исследованы 2 309 низкомолекулярных лекарственно-подобных соединений, принадлежащих к различным химическим классам. Показана возможность плеiotропного воздействия на ключевые звенья патогенеза сахарного диабета 2-го типа. Выявлены новые мультитаргетные антидиабетические соединения, перспективные для дальнейших доклинических исследований.

Практическая значимость. Предложенная диссертантом оригинальная мишень-ориентированного поиска антидиабетических соединений обеспечивает рациональный выбор и приоритизацию биологических мишеней с учетом ключевых звеньев патогенеза, и дает возможность целенаправленного отбора

соединений, согласно оценке *in silico*, обладающих требуемыми фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками. Выявленные в ходе выполнения работы новые антидиабетические соединения являются перспективными для проведения дальнейших доклинических исследований. Важно отметить, что разработанная методология внедрена в научно-исследовательскую работу и включена в учебно-методический процесс ВолгГМУ МЗ РФ, а полученные данные о взаимосвязях структура-активность используются в направленном синтезе новых химических соединений, осуществляемом в нескольких российских научно-исследовательских институтах и университетах.

Обоснованность и достоверность сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, поскольку работа выполнена с применением современных теоретических и экспериментальных методов. Полученные результаты опубликованы в 16 рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, представлены и обсуждены на авторитетных российских и международных конференциях и симпозиумах. Интеллектуальная собственность защищена 6 патентами РФ.

Несомненным достоинством работы является выполнение биохимических исследований с использованием люминесцентного, спектрофотометрического и флюориметрического анализа на рекомбинантных человека, включая киназу гликогенсинтазы типа 3 β , АМФ-активируемую протеинкиназу, протеинтирозинфосфатазу типа 1В и глюкокиназу. К сожалению, в фармацевтических исследованиях и разработках, выполняемых отечественными исследователями, такого рода тест-системы используются нечасто.

Замечания по диссертационной работе

Как и любое другое серьезное исследование, диссертационная работа Д.А. Бабкова не лишена определенных недостатков.

1. Разработанная методология опирается на информацию из свободно-доступной базы данных (БД) ChEMBL, которая основана на сведениях из научных публикаций. Очевидно, что существенный пласт информации о фармацевтических исследованиях и разработках отражен в патентной литературе, которая

относительно слабо представлена в БД ChEMBL. Использование этой информации в рамках разработанной методологии позволит существенно обогатить возможности ее практического использования.

2. При анализе фармакологического потенциала *in silico* диссертант преимущественно применяет свободно-доступные зарубежные веб-сервисы (SwissADME, Pro-Tox II, ADMETsar и др.). Вероятно использование отечественных веб-сервисов (в качестве обзора см.: Поройков В.В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии. Биомедицинская химия, 2020, 66 (1), 30-41. DOI: 10.18097/PBMC20206601030) позволило бы расширить возможности такого исследования. Так, например, для наиболее активных соединений К-167 и К-248 свободно доступная в интернете компьютерная программа PASS 2022 (<https://www.way2drug.com/ALL/>) предсказывает с высокой вероятностью агонистическую активность по отношению к инсулиноподобному ростовому фактору 1 (Insulin like growth factor 1 agonist), что стоило бы протестировать в эксперименте.

3. И, наконец, ссылки на публикации диссертанта [5-16] приведены на переводные версии отечественных журналов, что, с моей точки зрения, выглядит довольно странно. Это – авторитетные российские журналы, обеспечивающие высококачественное рецензирование. Стоило бы сослаться на оригинальные версии публикаций.

Сделанные замечания, однако, не умаляют выполненных диссертантом исследований и полученных им результатов, а являются, скорее, пожеланиями на будущее.

Выводы диссертации хорошо сформулированы и аргументированы. Важно подчеркнуть, что диссертантом не только выполнен комплекс исследований, но и обоснована перспективность доклинического изучения найденных соединений для лечения сахарного диабета, метаболического синдрома и ожирения, то есть работа имеет ярко выраженную практическую направленность.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что работа Бабкова Д.А. соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления от 01.10.2018 года с изменениями от 20.03.2021 г. № 426), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.3.6 – «Фармакология, клиническая фармакология».

Главный научный сотрудник, заведующий отделом
биоинформатики и лабораторией структурно-
функционального конструирования лекарств
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»
чл.-корр. РАН, профессор, д.б.н., к.ф.-м.н.



В.В. Поройков

25 мая 2023 года

119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича» Тел.: +7 (499) 246-09-20;
эл. почта: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Подпись Поройков В.В.
заверяю
Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карпова Е.А.

