

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
по научной работе
доктор медицинских наук доцент
Е.В. Ивченко



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Говоровой Юлии Александровны на тему: «Антигликирующие свойства производных пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазина и их влияние на отдаленные нарушения структуры и функции глаза при экспериментальном сахарном диабете», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности. Поиск и изучение новых антидиабетических средств традиционно составляют одно из важнейших направлений современной фармакологии. Среди данных средств особую группу составляют препараты, предназначенные для лечения сосудистых (васкулярных) осложнений сахарного диабета, в частности поражений глаз (катаракта, ретинопатия, глаукома). Несмотря на определенную эффективность антиангиогенной терапии и лазеркоагуляции сетчатки в лечении пролиферативной диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека, следует подчеркнуть, что данные способы лечения не прерывают патогенеза глазных осложнений диабета, часто требуют повторения, а антиангиогенная терапия — неоднократного курсового интравитреального введения препаратов. Как спра-

ведливо отмечает автор, одним из основных патогенетических путей развития поздних осложнений сахарного диабета является неферментативное гликирование, интенсивность которого нарастает при хронической гипергликемии; гликирование приводит к избыточному образованию его конечных продуктов. Избирательное угнетение реакции неферментативного гликирования представляется перспективной стратегией профилактики и лечения поздних осложнений сахарного диабета. Именно этому направлению и посвящено диссертационное исследование Ю.А. Говоровой, направленного на поиск и изучение новых антигликирующих соединений главным образом среди производных азоло[5,1-с]-1,2,4-триазины. По своей сути работа Ю.А. Говоровой представляет собой фундаментальный труд, направленный на решение важнейших фармакологических, токсикологических и практических медицинских задач, касающихся принципов изыскания и изучения новых средств лечения сосудистых осложнений сахарного диабета. Подобное сочетание – фундаментальность и практическая применимость – делает диссертационное исследование А.Ю. Говоровой не только актуальным, но и практически значимым.

Настоящая работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, фармакологическая школа которого широко известна своими исследованиями в области базисной и клинической фармакологии.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертант описывает в работе оригинальные данные о наличии антигликирующей активности у производных азоло[5,1-с]-1,2,4-триазины (пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов и триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов). Среди исследованных соединений наиболее активными оказались производные пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазины. Важно отметить, что наличие этоксикарбонильной группы в C^3 гарантирует проявление антигликирующей активности как для производных пиразоло[5,1-с]-1,2,4-

триазина, так и для производных триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазина. Конкретным достижением автора являются полученные им данные о способности соединения АВ-19 препятствовать возникновению патологических изменений структуры и функции глаз при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете. Впервые установлено влияние соединения АВ-19 на офтальмотонус. Показано, что соединение АВ-19 способно влиять и на гемореологические свойства крови. Определено отсутствие местно-раздражающего действия для данного соединения и низкие токсикологические свойства АВ-19.

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной и клинической фармакологии и медико-биологической науки в целом.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов. Теоретическое значение диссертационной работы Ю.А. Говоровой следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов. В частности, в работе выявлена взаимосвязь между антигликирующей активностью производных азо[5,1-с]-1,2,4-триазина и их химическим строением. В результате выполненного исследования были получены данные, подтверждающие целесообразность поиска антигликирующих соединений в этом химическом ряду, особенно среди производных пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазина. Получены оригинальные результаты о специфическом окуло- и вазопротективном фармакологическом действии нового соединения – натриевой соли диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропирозололо[5,1с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты. Установлена способность данного соединения препятствовать развитию нарушений структуры и функции глаз при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете.

Целью исследования диссертанта был поиск антигликирующих соединений среди новых производных азо[5,1-с]-1,2,4-триазина и изучение влия-

ния соединения-лидера по антигликирующей активности на нарушения структуры и функции глаза при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 9), касающиеся как анализа между химической структурой и фармакологической активностью производных азоло[5,1-с]-1,2,4-триазина, так и изучением специфической активности (влияние на прозрачность хрусталика, уровень внутриглазного давления, микроциркуляцию и электрофизиологические показатели сетчатки, определение содержания в хрусталике конечных продуктов гликирования и карбоксиметиллизина, реологические свойства крови, местно-раздражающее действие, токсикологические параметры) наиболее активного соединения (соединения-лидера, по терминологии автора). Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных физиологических, фармакологических, биохимических, морфологических и токсикологических методов, адекватных задачам исследования. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными. Заключение и выводы показывают, что основные цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. В частности, доказано, что производные азоло[5,1-с]-1,2,4-триазина являются перспективным классом для поиска антигликирующих соединений. Среди 12 изученных соединений выделены производные пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазина, как обладающие наибольшей антигликирующей активностью. Из последних специально и более подробно изучена, как соединение-лидер, натриевая соль диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты, моногидрат (соединение АВ-19). Показано, что АВ-19 проявляет выраженную антигликирующую активность, превосходя препарат

сравнения аминогуанидин по величине IC_{50} в 14 раз. Кроме того, соединение АВ-19 менее токсично в сравнении с аминогуанидином (показатель LD_{50} 1,534 мМ у АВ-19 и 5,089 мМ у аминогуанидина) и превосходит последний по величине условного терапевтического индекса в 4,27 раза. Специфическая активность соединения АВ-19 проявляется тем, что оно при внутрижелудочном введении в течение трех месяцев в дозе 20 мг/кг крысам со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом задерживает образование помутнения в хрусталике и снижает внутриглазное давление на 70% в сравнении с нелечеными животными. Кроме того, АВ-19 уменьшает содержание в хрусталиках конечных продуктов гликирования и карбоксиметиллизина на 52%, что проявляется морфологическими признаками уменьшения патологии хрусталика. АВ-19 также усиливает глазную гемомикроциркуляцию более чем на 20%, при этом нормализуя биоэлектрическую активность сетчатки у крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом. Морфологически соединение АВ-19 способствует сохранению количества ганглиозных клеток сетчатки у диабетических крыс на уровне интактных животных и минимизирует морфологические проявления нейродегенерации при диабетической ретинопатии. Из общепармакологических свойств АВ-19 автор выделяет способность соединения повышать индекс деформируемости эритроцитов *in vivo* и *in vitro*. Соединение АВ-19 не оказывает местно-раздражающего действия на конъюнктиву глаза крысы в концентрациях 0,2% и 2% и имеет низкие токсические показатели в отношении поведения животных. Минимальная токсическая доза для АВ-19 при внутрижелудочном введении колеблется в пределах 400-1000 мг/кг. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

Представленный большой объем экспериментальных данных (опыты выполнены на большом числе нелинейных половозрелых мышей, крыс, кроликов породы Шиншилла и морских свинок с использованием 12 производных азоло[5,1-с]-1,2,4-триазина и нескольких референсных препаратов для прове-

дения фармакологического анализа), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для фармакологии, клинической фармакологии, офтальмологии, эндокринологии и общемедицинской практики.

Структура и содержание работы. Работа изложена на 185 страницах машинописи, иллюстрирована 6 рисунками и 16 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение (С.2-12), обзор литературы (глава 1, С.13-52), главу материалов и методов исследований (глава 2, С.53-79), 5 глав собственных исследований (главы 3-7, С.80-119), обсуждение результатов (С.120-131), выводы (С.132-133), список использованной литературы (С.134-185). Литературный указатель содержит 432 ссылки (66 отечественных и 366 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

В обзоре литературы (**глава 1**) представлены данные отечественных и зарубежных литературных источников, раскрывающие фармакологические аспекты изучения основных групп фармакологических средств лечения сахарного диабета и его осложнений, принципы их разработки, изучения и практического применения.

В **главе 2** «Материалы и методы» изложены ход эксперимента, представлен дизайн исследования, методы с их подробным описанием, оборудование, на котором выполнялись эксперименты, и статистический аппарат, использованный для обработки первичных данных. Все исследования проведены на сертифицированном оборудовании.

В **главах 3-7** описаны доклинические фармакологические исследования

производных азоло[5,1-с]-1,2,4-триазина: направленный поиск антигликирующих соединений (глава 3), изучение структурных и функциональных изменений глаз при экспериментальном стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете и их коррекция соединением АВ-19 и аминогуанидином (глава 4), гемореологическая активность соединения АВ-19 и аминогуанидина (глава 5), исследование местно-раздражающего действия соединения АВ-19 при однократном нанесении на конъюнктиву глаза морских свинок (глава 6), нейротоксикологические свойства соединения АВ-19, выявленные в многотестовом наблюдении по S. Irwin (глава 7).

В главе 8 приведено обсуждение полученных результатов с позиции современной науки и представлений о фармакологических эффектах и механизмах действия производных азоло[5,1-с]-1,2,4-триазина.

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и 7 публикаций в сборниках тезисов и научно-практических работ, 1 патент на изобретение. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Диссертация содержит 10 выводов. Все выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследований Ю.А. Говоровой могут быть по-

лезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Институте медико-биологических проблем РАН, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва), НИИИ военной медицины МО РФ (Москва, Санкт-Петербург), Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете МЗ РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения РФ, Министерства науки и высшего образования РФ, Министерства сельского хозяйства и ветеринарной медицины.

Замечания к работе. Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и некоторые спорные моменты, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Многие фармакологические вещества обладают умеренно выраженной антигликирующей активностью (статины, ингибиторы АПФ, сартаны, некоторые антиоксиданты типа липоевой кислоты), но позиционируются как антидислипидемические, антигипертензивные и т.п. средства. Вопрос: С позиции автора, какие главные фармакологические свойства у производных азо-ло[5,1-с]-1,2,4-триазина и соединения АВ-19, в частности? Как правильно их позиционировать фармакологически, к какому классу их отнести? Группы антигликирующих препаратов в настоящее время нет, а есть свойство подавлять неферментативное гликирование. Ведь это будет определять их будущее внедрение в практику и использование врачами.

2. В выводе №3 (С.131 диссертации) сопоставляются эффекты АВ-19 с препаратом сравнения аминогуанидином. Последний, согласно данным автора, обладает способностью тормозить катарактогенез. В качестве подтверждения автор приводит 2 ссылки (348 и 384) на работы, в которых изучали аминогуанидин. Вопрос: просьба уточнить, по какой причине выбрано это вещество

сравнения? И какие другие вещества сравнения могут быть использованы для этих целей?

3. Имеются небольшие замечания по оформлению диссертации, наличие стилистических неточностей, перекося в сторону преобладания таблиц над рисунками, хотя, по правде, табличный материал можно проанализировать более детально.

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение. Диссертация Говоровой Юлии Александровны, на тему «Антигликирующие свойства производных пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазина и их влияние на отдаленные нарушения структуры и функции глаза при экспериментальном сахарном диабете», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании выпитых автором исследований содержится решение актуальной научной задачи в области фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в доказательстве наличия у производных азоло[5,1-с]-1,2,4-триазина антигликирующих свойств и выявлении нового окуло- и вазопротективного средства для лечения глазных осложнений сахарного диабета, что имеет большое значение для фундаментальной и клинической фармакологии. Работа полностью соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (пункт: «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма»). Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней».

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (редакция от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 № 1168, с изм. от 26.05.2020 г., и от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры фармакологии и научно-исследовательского отдела (обитаемости) научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, протокол № 05/2023 от 12 мая 2023 г.

Врио заведующего кафедрой фармакологии
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ
доктор медицинских наук доцент

Ганапольский Вячеслав Павлович

Профессор кафедры фармакологии
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ
доктор медицинских наук профессор

Шабанов Петр Дмитриевич

«13» мая 2023 года

Подпись _____	заверяю
Начальник отдела (ОИР и ПНПК)	
полковник м/с _____	Д. Овчинников
« _____ »	202_г.

В диссертационный совет 21.02.005.02
при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

предоставившей отзыв на диссертационную работу Говоровой Юлии Александровны на тему: «Антигликирующие свойства производных пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазина и их влияние на отдаленные нарушения структуры и функции глаза при экспериментальном сахарном диабете», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Полное название организации	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом	ФГБВОУ ВО «ВМедА»
Руководитель организации	Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Место нахождения организации	г. Санкт-Петербург
Почтовый адрес	194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
Телефон	8 (812) 542-68-68
Адрес электронной почты	iem@iemspb.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	https://iemspb.ru/
Сведения о лице, утвердившем отзыв ведущей организации	Ивченко Евгений Викторович, доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ по научной работе
Сведения о лице, составившем отзыв ведущей организации	Шабанов Петр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
Список основных публикаций работников ведущей	1. Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д. Грелиновые механизмы пищевого вознаграждения. Часть I. Грелин и дофамин // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2022. Т.20, №1. С.29-54.

организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (перечень согласно ГОСТу)	2. Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д. Грелиновые механизмы пищевого вознаграждения. Часть 2. Взаимодействие грелина с гормонами, нейропептидами и другими эндогенными лигандами // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2022. Т. 20, № 3. С. 231–256. 3. Shabanov P.D., Fisher E.L., Urakov A.L. Hydrogen peroxide formulations and methods of their use for blood oxygen saturation // J. Med. Pharm. Allied Sci. 2022. V.11, N6, P.5217 – 5220. 4. Airapetov M.I., Eresko S.O., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Expression of ghrelin receptor GHS-R1A in the brain (mini review) // Mol. Biol. 2021. V. 55, No 4. P. 501-506. 5. Shabanov P.D., Blazhenko A.A., Devyashin A.S., Khokhlov P.P., Lebedev A.A. In search of new brain biomarkers of stress // Res. Results in Pharmacol. 2021. V. 7, No 1. P. 41–46. 6. Воробьева В.В., Левченкова О.С., Шабанов П.Д. Анализ чувствительности энергетического обмена тканей сердца, печени, почки и лимфоцитов крови крыс к воздействию локальной вибрации и фармакологической защите сукцинатсодержащим антигипоксантом // Медицина труда и пром. экология. 2021. Т.61, №2. С. 84-89. 7. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Изменение оснащенности митохондрий миокарда кролика эндогенными энергетическими субстратами в зависимости от частоты и длительности вибрации // Биофизика. 2021. Т.66, №4. С.720-723. 8. Лебедев А.А., Москалев А.Р., Абросимов М.Е., Ветлугин Э.А., Пшеничная А.Г., Лебедев В.А., Евдокимова Н.Р., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Действие антагониста нейропептида Y BMS193885 на переедание и эмоциональные реакции, вызванные социальной изоляцией у крыс // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2021. Т. 19, № 2. С. 189–202. 9. Ованесов К.Б., Шабанов П.Д. Оценка ретинальной фоточувствительности как объективный показатель выраженности психодепримирующего эффекта // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2021. Т. 19. № 2. С. 211–220. 10. Eresko S.O., Airapetov M.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Expression of the growth hormone secretagogue receptor 1a (GHS-R1a) in the brain // Physiol. Reports. 2021. Vol. 9, No 21. P.e15113.
--	--

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации подтверждает, что соискатель Говорова Юлия Александровна не является его сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе вышеупомянутой организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Заместитель начальника Академии по научной работе
доктор медицинских наук доцент

Ивченко Евгений Викторович

«05» апреля 2023 г.

