

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

Антидиабетические средства разрабатываются медицинским научным сообществом уже более 100 лет, считая с самых первых препаратов инсулина. Несмотря на несомненные успехи в развитии этого направления фармакологии, масштабы распространения сахарного диабета, особенно диабета II типа постоянно ширятся, а эффективность его терапии в клинической практике оставляет желать лучшего. По-прежнему нередки ситуации неудовлетворительного контроля гликемии при диабете II типа синтетическими антидиабетическими средствами, в результате чего пациента переводят на терапию препаратами инсулина, несмотря на сохранение функциональной массы бета-клеток островкового аппарата. В этой связи диссертационное исследование Д.А. Бабкова, нацеленное на разработку и внедрение антидиабетических средств с принципиально новой фармакодинамикой, включающей сигнальные пути рецепторов инсулина, лептина и метаболических каскадов глюкозы и липидов, имеет высокую актуальность и научно-практическую значимость.

Новизна работы определяется как выбором мишеней для лекарственного воздействия – киназы гликогенсинтетазы типа 3β (GSK3 β), АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК), протеинтирозинфосфатазы типа 1В (PTP1B), глюкокиназы (GCK), – так и разработкой информационных технологий мишень-ориентированного поиска соединений, обладающих выраженной антидиабетической активностью с применением методов молекулярного подобию и фармакофорного анализа. Неотъемлемым элементом новизны обладают и результаты проведенного скрининга новых гетероциклических производных, выявившего ряд перспективных для дальнейших исследований соединений: K-167 (ингибитор GSK3 β), BIF-68 и BIF-69 (активаторы АМРК), AZH-141a (ингибитор PTP1B и активатор АМРК), NP-0006 (активатор GCK). Автором получены новые данные о плеiotропной антидиабетической активности выявленных веществ в нано- и микромолярных концентрациях, для ряда веществ сопоставимой или превосходящей эффект метформина на экспериментальных моделях диабета и алиментарного ожирения. Отобранные для детального исследования средства показали низкую цитотоксичность и противодействие воспалению на различных экспериментальных моделях, а активатор глюкокиназы NP-0006 стимулировал регенерацию β -клеток поджелудочной железы.

Несомненной научно-практической значимостью обладают и результаты разработки соединений, послуживших скаффолдами для поиска и разработки активных в отношении сигнальных путей инсулина, лептина и метаболических путей соединений: 3-алириден-2-оксиндолы для ингибиторов GSK3 β , 2'-карбонилтрилбифенил-конъюгированных бензо[d]имидазо[1,2-a]имидазолов для активаторов АМРК, бифенил-замещенных 2-амино- и 2-иминобензимидазолов для ингибиторов PTP1B и биспиридоксиновых соединений с линкерным серусодержащим фрагментом для активаторов GCK.

Представленный автореферат диссертации Д.А. Бабкова отражает весьма значительные объемы проведенной экспериментальной и аналитической работы. Хорошо проработанный дизайн исследования, полученные обширные экспериментальные данные, глубокий уровень их анализа, используемые современные и адекватные методы статистической обработки материала не оставляют сомнений в достоверности полученных результатов.

Полученные данные позволяют автору обоснованно рекомендовать соединение К-167, ингибитор GSK3B и соединение NP-0006, активатор GSK для дальнейшего полного доклинического исследования в качестве потенциально эффективных антидиабетических средств, а также продолжить поиск новых ингибиторов GSK3B среди производных 3-арилиден-2-оксиндола, новых активаторов AMPK в ряду бифенил-2'-карбонитрил-конъюгированных бензо[d]имидазо[1,2- α]имидазолов и новых ингибиторов РТР1В, одновременно активирующих AMPK в ряду бифенил-замещенных 2-амино-2-иминобензимидазолов.

Внедрение разработанной автором системы мишень-ориентированного поиска антидиабетических соединений поможет повысить эффективность выявления новых фармакологически активных веществ в процессе скрининга.

Поставленные автором задачи исследования адекватны заявленной цели диссертационной работы, выводы соответствуют положениям, выносимым на защиту и логично вытекают из результатов исследования.

В целом реферат написан хорошим литературным языком. Работа иллюстрирована качественными рисунками, диаграммами и таблицами.



Результаты работы неоднократно докладывались на всероссийских и международных научных конференциях и конгрессах, опубликованы в рецензируемых отечественных и международных журналах (16 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК, 6 патентов), хорошо известны широкому кругу специалистов.

Таким образом, оценивая работу в целом, можно заключить, что диссертационное исследование Д.А. Бабкова «Мишень-ориентированный поиск антидиабетических соединений и их фармакологические свойства» по актуальности, методическому уровню выполнения, объему и качеству полученных результатов, их научной и практической ценности полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 26.01.2023 № 101), а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова
Минздрава России профессор:

Доцент кафедрый фармакологии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова
Минздрава России:

31.03.2023г.


Э.Э.Звартау

Административный отдел

Подпись руки заверяю: 
Специалист по кадрам
О.С.Померанцева
31 марта 2023г.


Административный отдел
Подпись руки заверяю: 
Специалист по кадрам
О.С.Померанцева
31 марта 2023г.