

Отзыв

на автореферат диссертации Бабкова Дениса Александровича на тему «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 Бабкова Дениса Александровича посвящена актуальной проблеме – поиску новых высокоактивных соединений, обладающих комплексной антидиабетической активностью, учитывая сложность патогенеза СД2. В представленной работе проведен масштабный поиск наиболее перспективных соединений, оказывающих влияние на мишени - белки сигнальных путей, регулирующих процессы инсулино- и лептинорезистентности клеток органов-мишеней, β -клеток поджелудочной железы, а также определяющих участие иммунной системы в патогенезе СД2. Предложенный мишень-ориентированный поиск основан на комплексе информационных технологий валидации мишеней, компьютерного прогноза лекарственного подобия и биологической активности химических соединений.

В соответствии с актуальностью заявленной темы и целью исследования были поставлены задачи исследования, в соответствии с которыми был проведен масштабный скрининг новых гетероциклических производных *in vitro* с изучением взаимосвязи структура-активность на целевые белковые мишени: киназу гликогенсинтазы типа 3 β , АМФ-активируемую протеинкиназу, протеинтирозинфосфатазу типа 1В, глюкокиназу. Материалы диссертационной работы представляют интерес как для фундаментальной науки, так и для практической медицины. Результатом проведенной работы является оригинальная методология комплексного поэтапного мишень-ориентированного поиска новых соединений с последовательным изучением *in silico*, *in vitro* и *in vivo*, позволяющая эффективно выявлять новые активные соединения с благоприятными фармакокинетическими параметрами и токсикологическими характеристиками. В ходе исследования был проведен скрининг 2309 структур, 303 отобранных соединения экспериментально изучены по влиянию на активность 4 целевых белковых мишеней. Обращает на себя внимание масштабность проведенной работы, включающей поиск и обработку массива литературных данных, использование методов хемоинформатики, правильно и логично составленной системой поэтапного тестирования отобранных соединений. Результатом проведенного скрининга явилось выявление новых химических классов и скаффолдов ингибиторов GSK3 β и PTP1B, активаторов AMPK и GSK. Было установлено, что 3-арилиден-2-оксиндолы являются перспективным скаффолдом для

поиска и разработки ингибиторов GSK3 β , 2'-карбонитрилбифенил-конъюгированные бензо[d]имидазо[1,2-a]имидазолы - перспективные соединения для поиска активаторов AMPK. Для поиска новых ингибиторов РТР1В наиболее перспективными являются 7 бифенил-замещенные 2-аминобензимидазолы и 2-иминобензимидазолы, для поиска и разработки активаторов GSK – скаффолд в виде биспиридоксиновых соединений с линкерным серусодержащим алифатическим фрагментом. Согласно предложенной программе мишень-ориентированного поиска были исследованы наиболее перспективные вещества, которые через регуляцию активности внутриклеточных сигнальных каскадов показали возможность плейотропного воздействия на метаболические дефекты при СД2. Практическая ценность представленной работы состоит в том, что полученные результаты доказывают перспективность поиска полифункциональных соединений, эффективных при патологических изменениях при СД2, и являются основой для создания лекарственных препаратов с оригинальным механизмом действия. Комплексное исследование фармакологических свойств наиболее эффективных соединений обосновало перспективность доклинического изучения ингибитора GSK3 β соединения K-167, ингибитора РТР1В/активатора AMPK соединения AZH-141a и активатора GSK соединения NP-0006.

Апробация результатов представляется вполне достаточной и реализована публикациями в ведущих научных рецензируемых журналах, патентами на изобретение и выступлениями на конференциях различного уровня. Выводы полностью соответствуют задачам исследования и сформулированы в соответствии с полученными результатами.

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается масштабностью экспериментального материала с использованием современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы были подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы, точностью статистической обработки полученных результатов.

Принципиальных замечаний по оформлению автореферата нет.

Таким образом, насколько можно судить по автореферату диссертация Бабкова Дениса Александровича на тему «Мишень-ориентированный поиск антидиабетических соединений и их фармакологические свойства» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней». Утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г (в редакции Постановления правительства Российской Федерации № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Бабков Денис Александрович заслуживает искомой

степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.3.6.- Фармакология,
клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии

Факультета фундаментальной медицины

МГУ имени М.В. Ломоносова

д.м.н., профессор

 Медведев О.С.

e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com

tel. +7-903-745-6208

10.04.2023


Заведующий кафедрой фармакологии
Факультета фундаментальной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова
д.м.н., профессор
Медведев О.С.
Начальник отдела кадров
Жевнова И.А.
Проект