

Отзыв

об автореферате диссертации К.В. Ленской на тему: «Циклические гуанидины - новый класс гипогликемических средств», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

В настоящее время существует два подхода к поиску новых веществ с гипогликемической активностью: 1) оптимизация структуры известных лекарственных препаратов для снижения токсичности и увеличение эффективности; 2) мишень-ориентированный поиск. Поэтому актуальность диссертационной работы Ленской К.В., посвященной экспериментальному изучению нового класса гипогликемических средств, не вызывает сомнений.

Цель работы - разработка системы направленного поиска среди нового класса – циклических гуанидинов, соединений с гипогликемической активностью; изучение антидиабетогенного механизма действия наиболее активных веществ; проведение комплекса доклинических испытаний наиболее перспективных соединений с антидиабетическими свойствами.

Для достижения поставленной цели определены задачи, для решения которых были использованы современные и адекватные методы исследования. Предварительно исследуемые соединения были изучены *in silico* с помощью компьютерных программ PASS и ИТ Микрокосм на выявление спектра активности, предполагающий сочетание экспериментальных исследований *in vivo* и разработанной системы компьютерного поиска и экспериментальных методик проведения многоэтапного итеративного скрининга циклических гуанидинов, обладающих гипогликемическими свойствами, с отбором соединений-лидеров для дальнейших углубленных испытаний.

Экспериментальные исследования выполнены с использованием достаточного количества лабораторных животных (крысах линии wistar, белых беспородных крысах, мышах и кроликов-самцах породы «Шиншилла») и в соответствии с методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств (Миронов, 2012), а также с использованием современных информативных методов, имеющих в распоряжении в НИИ фармакологии ВолгГМУ и ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ВолгГМУ).

Для статистической обработке результатов экспериментов проводили в пакете прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США) с использованием стандартных параметрических и непараметрических методов.

Материалы диссертации содержат новые сведения о фармакологической активности новых производных циклических гуанидинов. Благодаря компьютерному прогнозированию установлена возможность применения изучаемых веществ в качестве гипогликемических средств. Новым является то, что впервые изучено влияние диабенола (PY-254) на активность следующих белков мишеней, регулирующих углеводный обмен: PYGL_{Cat}; JAK2 inh; PARP1; PDK4; MGAM_{AGlu}; НК-4; AMPK; PPAR_g agon; НК-4 activ; FBP1; PTP1B и AMPK. Впервые показано (*in silico, in vitro* и *in vivo*) отсроченное ингибирование фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) диабенолом при курсовом введении. Кроме этого, впервые изучена эффективность лекарственной формы в сравнении с субстанцией при курсовом введении. Показано, что лекарственная форма, как и субстанция, увеличивает секрецию инсулина, снижает гликемию, скорость гликолиза и

гликогенолиза, а также нормализует гликоген в печени. Кроме этого, наблюдалось снижение вязкости и тромбогенного потенциала крови. Впервые изучен механизм гипогликемического действия твердой лекарственной формы диабенола.

Автором установлено, что соединение диабенол (РУ-254) обладает наибольшей гипогликемической активностью среди изученных производных циклических гуанидинов, поэтому проведено комплексное исследование фармакологических и токсических свойств наиболее эффективных соединений, которое позволяет наметить перспективы по созданию на их основе лекарственных препаратов с оригинальным механизмом действия для лечения сахарного диабета типа II.

Научно-практическая значимость проведенного исследования заключается в том, что создан банк данных производных циклических гуанидинов проявляющих гипогликемическую активность. В результате выявленных закономерностей между гипогликемической активностью производных бензимидазола (встроенных циклических гуанидинов) и их химической структурой разработана система поиска с использованием нескольких информационных технологий компьютерного прогноза для выявления наиболее значимых веществ, проявляющих гипогликемические свойства.

Определены перспективные базовые структуры для поиска и последующего изучения новых лекарственных веществ. Полученные экспериментальные данные позволяют проводить направленный поиск гипогликемических веществ среди циклических гуанидинов. Доказано, что эффективность лекарственной формы не уступает субстанции, что является доказательством целесообразности проведения клинических исследований.

В соответствии с вышеизложенным диссертационная работа Ленской Марины Владимировны, судя по автореферату, является самостоятельным законченным исследованием, в которой содержится новое решение актуальной задачи – разработана система ретроспективного и проспективного прогноза, позволившая провести анализ существующих баз данных по структуре и активности соединений для поиска новых эффективных гипогликемических веществ.

Диссертационная работа по своей новизне, актуальности, методическому уровню и научно-практической значимости результатов, обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций соответствует требованиям пункта п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.13 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор К.В. Ленская заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Профессор каф. фармакологии
Воронежского государственного
Медицинского университета, З.д.н.,
Д.м.н., профессор

Подпись проф. Резникова К.М. Удостоверено
Начальник УК ВГМУ

Резников К.М.

Скорынин С.И.

