

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации Захарьевской Ольги Юрьевны на тему:  
«Фармакологические свойства активаторов глюкокиназы – некоторых  
производных азотсодержащих гетероциклических соединений»,  
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**Актуальность.** Диссертационная работа Захарьевской О.Ю. посвящена актуальной теме – направленному поиску и исследованию антидиабетической активности новых активаторов глюкокиназы. Данное научное исследование и разработка являются перспективными, т.к. широкая распространённость сахарного диабета и многообразие патогенетических вариантов данного заболевания обусловливают актуальность фармакологического поиска и разработки новых пероральных гипогликемизирующих средств. Изучаемый фармакологический класс – активаторы глюкокиназы – новый, перспективный класс противодиабетических средств, которые оказывают гипогликемизирующее действие, убедительно доказанное в доклинических и клинических исследованиях, что обуславливает к ним повышенный интерес.

**Цель и задачи исследования** сформулированы чётко, для их решения в работе использован набор современных методов, доступных в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Высокой оценки заслуживают использованные в работе современные и адекватные методы исследования, которые включают в себя фармакологический скрининг *in vitro*, компьютерный анализ *in silico*, влияния на углеводный обмен наиболее активных соединений при однократном введении интактным животным, влияние соединений-лидеров на процессы пролиферации  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы при стрептозоцин-индуцированном сахарном диабете I типа, моделирование сахарного диабета II типа высокожировой диетой на мышах линии C57BL/6J и исследование на данной модели антидиабетического действия наиболее активных соединений при хроническом введении, а также широкий спектр методов изучения влияния субстанций на механизмы развития поздних осложнений сахарного диабета.

Научная новизна и практическая значимость исследования. В результате консенсусного виртуального скрининга *in silico* и экспериментального тестирования *in vitro* из 14 изученных скаффолов впервые выявлены наиболее активные в отношении глюкокиназы – производные бифенилоксида, биспиридина, пиридина, пиrimидина, хиназолина, тиазолидиниона и тиазолобензимидазола. Для шести изучаемых классов химических структур (дiazепинобензимидазолы, имидазобензимидазолы, биспиридины,

тиазолобензимидазолы, триазолопиримидины и пептидомиметики) было впервые спрогнозировано и экспериментально доказано наличие глюкокиназ-активирующих свойств. Впервые автором работы установлена взаимосвязь «структура – активность», в результате определён наиболее активный класс в отношении глюкокиназы – биспиридины.

В работе впервые показано, что соединение NP-006 обладает антидиабетическим действием на модели сахарного диабета II типа при внутрибрюшинном введении. Соединение под шифром NP-001 проявляет антиоксидантные, антирадикальные и хелатирующие свойства *in vitro*, а также обладает антитромботической активностью в условиях стрептозоцин-индуцированного сахарного диабета на модели тромбоза сонной артерии лабораторных животных, индуцированного 50% раствором FeCl<sub>3</sub>. Рекомендована необходимость проведения расширенных доклинических исследований антидиабетогенного потенциала соединения под лабораторным шифром NP-006.

В целом работа создаёт положительное впечатление. Обращает на себя внимание достаточное разнообразие и обоснованный выбор скрининговых моделей для экспериментального исследования различных фармакологических эффектов тестируемых химических соединений.

Для обработки полученных в ходе исследования результатов применены адекватные методы статистического анализа.

Диссертационное исследование Захарьевой О.Ю. по своей актуальности, методическому уровню, новизне и научно-практической значимости результатов, обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Захарьева О.Ю. заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии  
ФГБОУ ВО «Северный государственный  
медицинский университет» Минздрава  
России, доктор медицинских наук,  
доцент  
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д.51  
Тел.: 8 (8182) 28-57-70; 89021945454  
Адрес электронной почты:  
[krylov.ilya@mail.ru](mailto:krylov.ilya@mail.ru)

Крылов Илья Альбертович

