

ОТЗЫВ

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

Актуальность. Современные тенденции разработок лекарственных средств для лечения сахарного диабета 2 типа включают пероральные препараты, которые будут не только устранять гипергликемию, стимулировать секрецию инсулина независимо от уровня глюкозы в плазме, но также защитить β -клетки поджелудочной железы от продолжающейся потери их функциональной активности. В настоящее время большое количество исследований сосредоточено на разработке новых, безопасных и клинически дифференцированных противодиабетических средств, которые можно использовать в качестве монотерапии с улучшенной эффективностью. Глюкокиназа, цитоплазматический фермент, который катализирует фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат, и играет важную роль в регуляции метаболизма глюкозы, поэтому является потенциальной мишенью для лечения пациентов с СД 2 типа. Активаторы глюкокиназы имеют ряд потенциально позитивных качеств, позволяющих рассматривать эти соединения в качестве перспективного направления терапии сахарного диабета 2 типа.

Цель и задачи исследования сформулированы четко.

В работе использованы методы, рекомендуемые «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств», изданном под редакцией А.Н. Миронова с соавторами.

Научная новизна и практическая значимость исследования. В результате консенсусного виртуального скрининга *in silico* и экспериментального тестирования *in vitro* из 14 изученных скаффолдов выявлены наиболее активные в отношении глюкокиназы – производные бифенилоксида, биспиридина, пиридина, пиримидина, хиназолина, тиазолидиндиона и тиазолобензимидазола. Для 6 исследуемых классов химических структур (дiazепинобензимидазолы, имидазобензимидазолы, биспиридины, тиазолобензимидазолы, триазолопиримидины и пептидомиметики) было впервые спрогнозировано и экспериментально доказано наличие ГК-активирующих свойств. Впервые установлена взаимосвязь «структура-активность», в результате выявлен наиболее активный класс в отношении глюкокиназы – биспиридины.

Впервые показано, что соединение NP-006 обладает антидиабетическим действием на модели сахарного диабета 2 типа при внутрибрюшинном введении. Выявлено соединение под шифром NP-001, проявляющее антиоксидантные, антирадикальные и хелатирующие свойства *in vitro*, а также выявлена антитромботическая активность в условиях стрептозоцин-индуцированного сахарного диабета на модели тромбоза сонной артерии крыс, индуцированного 50-%-ным раствором FeCl₃.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, так как они были получены на достаточном количестве экспериментальных животных с использованием общепринятых методов исследования, прошли апробацию на научно-практических конференциях и симпозиумах. По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 12 в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 3 патента на изобретение РФ.

Заключение. На основании автореферата можно сделать вывод о том, что работа диссертанта Захарьящевой Ольги Юрьевны является самостоятельным законченным исследованием. По новизне, актуальности, методическому уровню и научно-практической значимости результатов, обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций работа соответствует требованиям Положения ВАК РФ «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор О.Ю. Захарьящева, несомненно, заслуживает присуждения искомой степени.

Заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,

профессор

Валеева Лилия Анваровна

450000, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Пушкина 96/98, корпус №7
Тел.: +7(347) 272-49-25
Адрес электронной почты:
bsmu.pharmacology2@yandex.ru.

Подпись проф. Л.А. Валеевой удостоверяю:

