

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной
и международной деятельности,
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава
России, доктор медицинских
наук, профессор,

М.Ф. Кабирова



2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Мешковой Юлии Владимировны на тему «Простатопротекторные свойства 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных дезоксихолевой кислоты с прогнозируемым аффинитетом к 5 α -редуктазе (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Мешковой Юлии Владимировны посвящена поиску малотоксичных простатопротекторных агентов среди 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных дезоксихолевой кислоты, имеющих аффинитет к 5-альфа-редуктазе.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее распространенным урологическим заболеванием, существенно снижающим работоспособность и качество жизни мужчин после 50-60 лет. Ведущей патогенетической чертой ДГПЖ является стимуляция пролиферативных процессов в железистом эпителии и строме

периуретрального отдела простаты, связанная с повышением активности простатической 5-альфа-редуктазы. Развитие данного заболевания часто происходит на фоне воспалительных процессов в простате, а также сопутствующих метаболических нарушений в углеводном и липидном обменах.

Препаратами выбора для патогенетической терапии ДГПЖ считаются ингибиторы 5-альфа-редуктазы. В настоящее время в этой группе имеется два препарата – финастерид и дутастерид, которые являются структурными аналогами азастероидного типа. Оба задерживают рост простаты (до 30%) и обладают относительно удовлетворительной переносимостью. Однако, в условиях длительных курсов терапии у пациентов возникают признаки половой дисфункции в виде снижения либидо, нарушение эякуляции, а также гинекомастия. В связи с этим, данные препараты назначают только на поздних стадиях развития ДГПЖ. Для профилактики данного заболевания или повышения общей эффективности лечения обычно применяют фитопрепараты и БАДы на основе растительного сырья («Пермиксон», «Простамол» и др.). Данные препараты обладают местным противовоспалительным, антиоксидантным, противоотечным действием, но не оказывают существенного влияния на размеры предстательной железы. Применение малотоксичных простатопротекторных препаратов, эффективно подавляющих гиперплазию на ранних стадиях ДГПЖ и снижающих тяжесть сопутствующих процессов, способно облегчить симптомы ДГПЖ и уменьшить вероятность хирургического вмешательства.

Таким образом, диссертационная работа Мешковой Ю.В., посвященная поиску простатопротекторных агентов среди 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных дезоксихолевой кислоты, имеющих аффинитет к 5-альфа-редуктазе, и исследованию их противовоспалительных свойств и острой токсичности, является актуальной и направлена на решение фундаментальных задач современной фармакологии.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

В работе Мешковой Ю.В. для впервые синтезируемых производных показана возможность связываться с активным центром фермента 5-альфа-редуктаза и предложен возможный механизм ингибирования. Впервые в моделях гормон-индуцированной ДГПЖ крыс у исследуемых 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных дезоксиколевой кислоты обнаружен простатопротекторный эффект, сравнимый по выраженности с финастеридом. Автором впервые установлено, что изучаемые производные проявляют противовоспалительную активность, подобную индометацину и финастериду, взятых в эквивалентных дозах, но превосходящую активность исходной дезоксиколевой кислоты.

Впервые получены данные, подтверждающие более низкую токсичность 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных в сравнении с финастеридом и исходной синтетической платформой. Приведенные данные позволили выявить преимущества исследуемых соединений над известными референсными препаратами.

Полученные результаты по уровню проведения работ, чувствительности и адекватности использованных методов, подходов к решению поставленных задач и научной новизне полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы Мешковой Ю.В. подтверждается большим объемом проанализированной и обобщенной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, корректным использованием современных методов исследования, применением адекватных методов статистической обработки данных и грамотно сформулированными выводами.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Указанная область научных исследований соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), а именно пунктам: 3 – «Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*»; 4 – «Исследование зависимости «структура-активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ»; 5 – «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток»; 7 – «Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность)».

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научная значимость проведенного Мешковой Ю.В. исследования заключается в представлении нового класса простатопротекторных агентов. Полученные данные подтверждают целесообразность использования оксадиазольных производных желчных кислот, как перспективные платформы для поиска простатопротекторных соединений. Исследуемые соединения способны связываться с 5-альфа-редуктазой, при этом они обладают выраженными противовоспалительными свойствами и низкой токсичностью в сравнении с финастеридом. Это обуславливает перспективность продолжения исследования данного класса соединений.

Научно-практическая значимость исследования подтверждается 1 патентом РФ на изобретение.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные Мешковой Ю.В. в ходе выполнения диссертационной работы результаты могут быть использованы при разработке новых простатопротекторных препаратов. На основании представленных результатов агент с наиболее высоким антипролиферативным эффектом – 1,3,4-оксадиазольное производное дезоксихолевой кислоты, содержащий *пара*-хлорфенильный фрагмент, может рассматриваться как кандидат на доклинические испытания.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация Мешковой Ю.В. представляет собой законченный труд, в котором полностью достигнуты поставленные цели и задачи исследования. Диссертация четко структурирована, построена по стандартному плану в соответствии с существующими требованиями ВАК и ГОСТ. Диссертация состоит из введения, четырех глав, включая литературный обзор, материалы и методы, результаты исследований и обсуждение результатов, заключение, выводы и список литературы, включающий 225 источников (из них 19 отечественных и 206 зарубежных). Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 23 рисунками.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности проблемы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, публикации. Цель и задачи исследования сформулированы четко, соответствуют названию работы.

Обзор литературы изложен на 25 страницах. В данной главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Глава содержит данные об эпидемиологии ДГПЖ, влиянии половых гормонов, воспаления и сопутствующих патологий на патогенез ДГПЖ. Проведен

анализ существующих экспериментальных моделей ДГПЖ и указаны преимущества использования гормон-индуцированных моделей на крысах. Подробно описаны лекарственные средства, используемые для лечения ДГПЖ. Особое внимание автор уделяет свойствам желчных кислот и обосновывает их применение в качестве перспективной платформы для синтеза потенциальных лекарственных агентов.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам. Соискателем детально описаны соединения и референсные препараты, экспериментальные модели и методы исследования. Приведены методы статистического анализа полученных результатов. Методы исследования, использованные в работе, адекватны поставленной цели и задачам.

Третья глава диссертации содержит информацию о результатах собственных исследований. Автор последовательно описывает полученные результаты, данные приведены в виде таблиц или снимков. Толкование всех представленных результатов является адекватным полученному фактическому материалу, что демонстрирует способность автора анализировать полученные результаты.

Четвертая глава диссертационной работы посвящена обсуждению полученных результатов с привлечением данных литературы. Глава написана подробно, выстроена логично.

В разделе «Заключение» Мешкова Ю.В. подтвердила достижение поставленной цели диссертационной работы. По итогам данной работы предложены новые малотоксичные простатопротекторные агенты на основе оксадиазольных производных дезоксихолевой кислоты, имеющие аффинитет к 5-альфа-редуктазе и обладающие антипролиферативным действием в предстательной железе и противовоспалительными свойствами.

Диссертация завершается 5 выводами, основанными на полученных данных, списком сокращений и списком литературы. Выводы полностью основаны на полученных диссертантом результатах, отражают цель и суть проведенного исследования, соответствуют поставленным задачам.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы Мешковой Юлии Владимировны содержит исчерпывающую, хорошо иллюстрированную информацию по основным позициям выполненного исследования. В нём обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, четко определены новизна и практическая значимость работы, изложены основные положения диссертационной работы.

Публикации основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, получен 1 патент РФ на изобретение.

Замечания и вопросы к диссертационной работе

Замечаний, принципиально влияющих на выводы по диссертации, нет. Хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

- 1). Уточните, какой подтип 5-альфа-редуктазы блокируют исследованные вами производные дезоксихолево́й кислоты?
- 2). Почему в качестве референсного препарата был выбран именно финастерид?
- 3). Поясните, пожалуйста, почему при определении острой токсичности Вы остановились на дозе 1500 мг/кг, а не взяли выше, чтобы рассчитать LD50 ?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мешковой Юлии Владимировны на тему «Простатопротекторные свойства 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных дезоксихолево́й кислоты с прогнозируемым аффинитетом к 5 α -редуктазе (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-

квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии, а именно найдены малотоксичные 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольные производные дезоксихолевой кислоты, способные связываться с активным центром 5-альфа-редуктазы и обладающие простатопротекторной и противовоспалительной активностью.

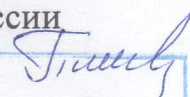
По актуальности, новизне, методическому уровню, объему и достоверности полученных результатов, научной и практической значимости диссертация Мешковой Ю.В. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.10.2023 № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация и отзыв заслушаны, обсуждены и одобрены на заседании кафедры патологической физиологии, протокол № 7 от 29.02.2024 г.

Профессор кафедры патологической физиологии

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент



Галимова Эльмира Фанисовна

Подпись:

Подпись д.м.н., доцента Галимовой Э.Ф. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор



Мещерякова Светлана Алексеевна

« 1 2024 г.

Адрес: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Телефон: 8(347) 272-41-73; E-mail: rectorat@bashgmu.ru