

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Кривовой Натальи Андреевны на диссертационную работу 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)», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из самых распространенных урологических заболеваний у мужчин старше 45 лет. Возрастной дисбаланс половых гормонов, вследствие снижения секреции тестостерона и повышения уровня эстрогенов, воспалительные процессы в железе, сопутствующие метаболические нарушения в углеводном и липидном обменах приводят к развитию гиперпластического процесса в простате. На фоне прогрессирующей гиперплазии возникают системные уродинамические нарушения (синдром нижних мочевых путей), которые существенно снижают качество жизни мужчин.

Самыми эффективными средствами с доказанной антипролиферативной активностью при ДГПЖ являются ингибиторы 5-альфа-редуктазы – финастерид и дутастерид. Данные препараты способны снижать объем предстательной железы до 30%, однако при длительном применении они оказывают побочное действие, связанное с нарушением половой функции и снижением фертильности у мужчин детородного возраста, поэтому назначение ингибиторов 5-альфа-редуктазы возможно лишь на более поздних стадиях развития заболевания. Другими широко используемыми средствами при ДГПЖ являются фитопрепараты и пищевые добавки из растительного сырья, которые оказывают местное

противовоспалительное, антиоксидантное, противоотечное действие, но не влияют на размер предстательной железы.

В связи с изложенным выше, диссертационная работа Мешковой Ю.В., посвященная поиску новых малотоксичных простатопротекторных соединений, обладающих сопутствующей противовоспалительной активностью, является актуальной и представляет несомненный научный и практический интерес.

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

В работе Мешковой Ю.В. основной целью являлся поиск 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных дезоксихолево́й кислоты с прогнозируемым аффинитетом к 5-альфа-редуктазе и исследование их простатопротекторных, противовоспалительных и токсических свойств в сравнении с финастеридом. Для впервые синтезируемых производных продемонстрирована возможность связываться с активным центром фермента 5-альфа-редуктаза, причем все исследуемые соединения имеют близкие к финастериду оценочные значения энергии связывания. Впервые у исследуемых 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольных производных дезоксихолево́й кислоты в моделях гормон-индуцированной ДГПЖ крыс 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 дезоксихолево́й кислоты. Впервые получены данные, подтверждающие более низкую токсичность оксадиазольных производных в сравнении с финастеридом и исходной синтетической платформой.

Научная новизна исследования подтверждается наличием одного патента РФ на изобретение.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов по диссертации

Достоверность полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертационной работе, подтверждены достаточным объемом экспериментального материала и использованием современных методов исследования.

Положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы результатами выполненной работы, соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Выводы корректны, грамотно сформулированы, логично следуют из основного содержания диссертационной работы.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Проведенные исследования подтверждают целесообразность использования желчных кислот и их производных для поиска новых простатопротекторных агентов. Данные соединения способны связываться с 5-альфа-редуктазой, при этом они обладают выраженными противовоспалительными свойствами и низкой токсичностью в сравнении с финастеридом. Соединение-лидер может быть рекомендовано для дальнейших доклинических исследований в качестве простатопротекторного агента.

Полнота изложения 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; 6 тезисов в материалах научных конференций. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Мешковой Ю.В. состоит из введения, четырех глав, включая обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных 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 обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, отмечена значимость работы и методологические основы исследования.

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 различных факторов на патогенез ДГПЖ, таких как андрогены, эстрогены, воспаление и нарушение углеводного и липидного обменов. Проведен анализ существующих экспериментальных моделей ДГПЖ и указаны преимущества использования гормон-индуцированных моделей на крысах. Особое внимание автор уделяет различным классам лекарственных препаратов, используемых для лечения ДГПЖ: ингибиторы 5-альфа-редуктазы, α -адреноблокаторы, а также препараты и БАДы из растительного сырья. В завершении обзора литературы соискателем представлены данные о биологической роли желчных кислот и обосновано их применение в качестве перспективной платформы для синтеза потенциальных лекарственных агентов.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам. Соискателем детально описаны исследуемые соединения и референсные препараты, экспериментальные модели и методы исследования.

Третья глава диссертации содержит информацию о результатах собственных исследований. По данным молекулярного моделирования

соискателем было выбрано три оксадиазольных производных дезоксихолевой кислоты, способных связываться с ферментом – 5-альфа-редуктазой, для которых представлен возможный механизм связывания и расчетные значения энергии связывания. Далее для данных соединений было выполнено исследование целевой простатопротекторной активности на двух моделях гормон-индуцированной ДГПЖ крыс, а также определение противовоспалительной активности и острой токсичности.

Мешкова Ю.В. установила, что в моделях ДГПЖ, индуцированной тестостероном и сульпиридом, исследуемые 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольные производные дезоксихолевой кислоты приводят к регрессии гиперпластического процесса в железистом эпителии, снижают тяжесть гемодинамических нарушений в строме и увеличивают просвет желез. Данные эффекты были подтверждены результатами морфометрического анализа. На моделях ДГПЖ показано, что введение исследуемых соединений в дозе 20 мг/кг вызывало снижение объемной плотности железистого эпителия в 1,3-1,7 раз и увеличение объемной плотности просвета желез в 1,3-1,5 раз относительно контрольной группы. В модели ДГПЖ, индуцированной сульпиридом, было продемонстрировано снижение объемной плотности стромы под действием 1,3,4-оксадиазольного производного, содержащего *пара*-хлорфенильный фрагмент (III), до уровня интактной нормы. По активности все исследуемые соединения не уступают референсному препарату финастериду. В отдельных сериях экспериментов соискатель показывает наличие выраженных противовоспалительных свойств и наименьшую токсичность исследуемых соединений в сравнении с исходной синтетической платформой и финастеридом.

Четвертая глава диссертационной работы посвящена обсуждению полученных результатов с привлечением данных литературы.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации и полностью отражает данные, полученным автором.

Замечания и вопросы к диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Мешковой Ю.В. нет, однако в процессе знакомства с работой возникли следующие вопросы:

1. На крысах модели ДГПЖ развивались через 1 и 2 месяца. На мышах 2 вида воспаления определяли через 5 часов и через 1 час, острую токсичность исследовали в течение 14 суток. Пожалуйста, объясните, как выбирались сроки наблюдения? Предварительными исследованиями или литературными данными?
2. В диссертации в таблицах, кроме таблицы 7, не указано число животных в группе.

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 содержится решение актуальной для фармакологии научной задачи – определены тропные к 5-альфа-редуктазе производные дезоксихолево́й кислоты и показано их простатопротекторное и противовоспалительное действие.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Мешковой Ю.В. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в

ред. Постановления Правительства РФ от 26.10.2023 № 1786),
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата
наук, а ее автор Мешкова Юлия Владимировна заслуживает присуждения
ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6.
Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией экспериментальной физиологии

Биологического института ФГАОУ ВО НИ ТГУ

доктор биологических наук,

профессор

Кривова Наталья Андреевна

Адрес: Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Национальный исследовательский
Томский государственный университет»

634050, г. Томск, проспект Ленина, 36

Телефон: 8(3822) 530-358, e-mail: nakri@res.tsu.ru

Подпись д.б.н., профессора Кривовой Н.А. заверяю,

Ученый секретарь Ученого совета ФГАОУ ВО НИ ТГУ

Канд. геол.-минерал. наук

Сазонтова Наталья Анатольевна



«26» марта 2024 г.