



«УТВЕРЖДАЮ»
Пректор по научной работе
ФГБОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Д.В. Ребриков

«___» _____ 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Бакулина Дмитрия Александровича «Церебропротекторное действие агониста рецептора GPR119 при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования.

В Российской Федерации, как и во всем мире, острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, а также большими показателями инвалидизации и смертности населения.

Наличие сахарного диабета значительно повышает риск развития инсульта, который в подавляющем большинстве случаев протекает по ишемическому типу, однако может легко трансформироваться в геморрагический инсульт. Длительный сахарный диабет при неполной коррекции гипергликемии вызывает выраженную эндотелиальную дисфункцию, активацию атеросклеротического процесса, нарушения в системе гемостаза, что значительно повышает вероятность тромбоза мозговых сосудов, а также риск повторного инфаркта. На течение и исход инсульта влияют как степень контроля

гликемии при лечении сахарного диабета, так и своевременная церебропротекторная терапия при выявлении нарушения мозгового кровообращения.

В настоящее время, накоплено большое количество данных экспериментальных и клинических исследований, показывающих, что ряд гипогликемических препаратов, влияющих на систему инкретинов способны снижать риск возникновения и тяжесть течения ишемического инсульта на фоне сахарного диабета. Это повышает интерес специалистов к средствам с инкретиновой активностью, как относительно новой, активно развивающейся группе гипогликемических препаратов. В настоящее время разрабатываются новые подходы к воздействию на систему инкретинов, одним из которых является активация рецептора GPR119, которая приводит к повышению секреции эндогенных инкретинов и инсулина.

Агонисты рецептора GPR119 предполагаются к применению для лечения сахарного диабета 2 типа, при котором, как известно, значительно повышен риск ишемического инсульта. Все это подчеркивает актуальность диссертационного исследования, направленного на оценку церебропротекторной активности агониста рецептора GPR119 соединения ZB-16 при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.

Автором, на первоначальном этапе диссертационной работы, впервые выполнено изучение церебропротекторных свойств селективного агониста рецептора GPR119 на интактных животных и животных с экспериментальным сахарным диабетом при лечебно-профилактическом введении.

Изучение влияния соединения ZB-16 на базальную и стимулированную секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и инсулина у интактных животных и животных с экспериментальным сахарным диабетом также проведено диссидентом впервые.

Впервые выполнена комплексная оценка влияния соединения ZB-16, госоглиптина и метформина на выраженность неврологического дефицита, размер инфаркта, процент гидратации мозговой ткани, функциональное состояние эндотелия мозговых сосудов при моделировании фокальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета.

Автором отмечено, что терапия метформина была эффективна с точки зрения установления контроля гликемии, но выраженных церебропротективных эффектов у него обнаружено не было. В то время как агонист рецептора GPR119 оказывал сопоставимое гипогликемическое действием и обладал выраженным церебропротекторным эффектом.

Практическая значимость исследования.

Результаты представленного исследования церебропротекторной активности агониста рецептора GPR119 при нарушении мозгового кровообращения на фоне сахарного диабета указывают на целесообразность добавления к терапии сахарного диабета средств со способностью оказывать гипогликемический и церебропротекторный эффекты.

Полученные результаты указывают на целесообразность применения средств с инкретиновой активностью при высоком риске развития нарушения мозгового кровообращения, ассоциированным с сахарным диабетом, а также рекомендовать дальнейшее изучение церебропротекторного действия агониста рецептора GPR119 – соединения ZB-16.

О научно-практической значимости проведенного исследования свидетельствует также включение данных материалов в лекции и практические занятия для интернов и слушателей-провизоров, проходящих последипломное усовершенствование на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, внедрение результатов диссертационного исследования в план научных исследований на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации.

В диссертационной работе Д.А. Бакулина использованы современные методические подходы исследования церебропротекторных и гипогликемических свойств агониста рецептора GPR119, рекомендованные «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств».

Обработка результатов экспериментального исследования проведена с использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 рисунками, 8 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов (глава 2), экспериментальных исследований (3-5 глава), обсуждения результатов (глава 6), выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы, включающего 89 отечественных и 92 зарубежных источника.

Во введении содержатся обоснование актуальности темы диссертационного исследования; степень разработанности проблемы; цель и задачи исследования; научная новизна; теоретическая и практическая значимость; методология; положения, выносимые на защиту; внедрение результатов исследования; степень достоверности и апробация результатов; личный вклад автора.

В разделе «**Обзор литературы**» автором проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы, изучающей эндотелио-, кардио- и нейропротекторные свойства гипогликемических препаратов из группы инкретиномиметиков, а также новые фармакологические пути воздействия на систему инкретинов, в частности посредством активации рецептора GPR119. В литературных источниках имеется значительное число экспериментальных и клинических данных, указывающих на перспективность создания гипогликемических препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа на основе агонистов рецептора GPR119.

Вторая глава посвящена **материалам и методам исследования**, которая содержит описание дизайна исследования, экспериментальных групп применяемых методов. Логично выстроен алгоритм проведения исследования, все методики и применяемые тест-системы отвечают высокому уровню. Использованные в работе экспериментальные модели, методы оценки церебропротекторных и гипогликемических свойств исследуемого соединения и обработки полученных результатов соответствуют рекомендациям по проведению доклинических исследований лекарственных средств и являются общепринятыми.

В третьей главе представлены **результаты** изучения церебропротекторной активности соединения ZB-16 на интактных животных при перевязке общих сонных артерий с выбором наиболее активной дозы. Было показано, что соединение ZB-16 в дозе 10 мг/кг оказалось выраженное церебропротекторное действие, что выражалось в снижении количества погибших животных и степени неврологического дефицита у выживших. Церебропротекторное действие соединения ZB-16 незначительно уступало таковому у препарата сравнения цитиколин.

В четвертой главе изложены **результаты** изучения церебропротекторного действия соединения ZB-16 при лечебно-профилактическом введении животным с фокальной ишемией головного мозга на фоне экспериментального сахарного диабета. Показано, что гипогликемическая терапия является недостаточно эффективной мерой для снижения тяжести течения ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета. Введение соединений, влияющих на систему инкретинов: как госоглиптина, так и ZB-16 значительно снижало размер инфаркта и выраженностнь неврологического дефицита.

В Главе 5 представлены **результаты** исследования предполагаемых механизмов действия соединения ZB-16, а именно выраженностнь гипогликемического действия, влияние на секрецию ГПП-1 и инсулина и

влияние на функциональное состояние эндотелия и параметры гемостаза на фоне сахарного диабета, и на фоне диабета и ишемии головного мозга.

Результаты исследования показали, что соединение ZB-16 сопоставимо с препаратами сравнения снижает уровень глюкозы в крови и улучшает функциональное состояние эндотелия у животных с сахарным диабетом, что реализуется посредством двукратного повышения секреции ГПП-1 и значительного повышения секреции инсулина при глюкозной нагрузке. Однако при моделировании фокальной ишемии на фоне сахарного диабета выраженное улучшение функционального состояния эндотелия и нормализация параметров гемостаза наблюдалось только в группах животных, которые получали соединение ZB-16 и госоглиптин, но не другой гипогликемический препарат метформин, что согласовалось с выраженностью неврологического дефицита у животных в данных группах.

В завершающей главе «**Обсуждение результатов**» проведен обобщенный анализ полученных данных и их сопоставление с литературными сведениями.

Диссертация завершается 5 выводами, которые соответствуют цели и задачам, поставленным во введении. Научно-практические рекомендации и выводы логичны и целиком отражают сущность работы.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и в 7 публикациях, в том числе в 5 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент на изобретение.

Рекомендации по использованию полученных результатов.

Результаты проведенной работы указывают на целесообразность применения средств, влияющих на систему инкретинов при сахарном диабете 2 типа у пациентов с дополнительными рисками возникновения нарушения мозгового кровообращения.

Можно рекомендовать продолжить изучение исследуемого агониста рецептора GPR119 – соединения ZB-16 в качестве гипогликемического вещества для лечения сахарного диабета 2 типа.

Результаты и методические разработки, представленные в диссертации Д.А. Бакулина могут быть использованы в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», на кафедрах фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика РАМН П.В. Сергеева МБФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также других учреждений, занимающихся исследованиями новых лекарственных веществ для коррекции нарушений мозгового кровообращения.

Результаты теоретических и практических разработок автора целесообразно включить в программы преподавания курсов фармакологии в разделе «средства, применяющиеся при нарушениях мозгового кровообращения» и «средства для лечения сахарного диабета 2 типа» в медицинских университетах страны.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Что послужило предпосылкой для изучения соединения ZB-16 в качестве агониста рецептора GPR119 и какова токсичность этого соединения?
2. Какую нишу может занять разрабатываемый агонист рецептора GPR119 среди лекарственных средств, применяемых для лечения больных с сахарным диабетом?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация Бакулина Дмитрия Александровича «Церебропротекторное действие агониста рецептора GPR119 при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с изучением церебропротекторной активности агониста рецептора

GPR119 – соединения ZB-16, обладающего гипогликемическими свойствами, имеющей существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, методическому уровню, объему проведенных исследований, научно-практической значимости работы полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Д.А. Бакулин заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Материалы диссертационного исследования и отзыв обсуждены «17» января 2017 г. на заседании кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 11).

Заведующий кафедрой молекулярной
фармакологии и радиобиологии
им. академика П.В. Сергеева
профессор, д.м.н., чл.-корр. РАН

Н.Л. Шимановский

Подпись Н.Л. Шимановского заверяю:



117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Тел. +7 (495) 434-14-22
Адрес электронной почты: rsmu@rsmu.ru

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет:

1. Постинсультные когнитивные нарушения: новые перспективы нейропротекции / Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. // Фарматека. – 2016. – № 9 (322). – С. 37-42.
2. Метаболические нарушения в мембранах эритроцитов и гомогенатах печеночной ткани при сахарном диабете в эксперименте / Микаелян Н.П., Нгуен Х.З., Терентьев А.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 2. – С. 154-157.
3. Эффективность применения преформированных физических факторов и нейропротекторных препаратов в лечении пациентов с диабетической ретинопатией / Назарова Г.А., Кончугова Т.В., Юрова О.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Морозова Н.Е. // Физиотерапевт. – 2013. – № 4. – С. 51-57.
4. Сахарный диабет и инсульт: от патофизиологических механизмов повреждения к обоснованному лечению / Гудкова В.В., Усанова Е.В., Стаковская Л.В. // Лечебное дело. – 2013. – № 4. – С. 83-89.
5. Клинические преимущества первого аналога человеческого ГПП-1 лираглутида при лечении больных сахарным диабетом 2 типа / Демидова И.Ю. // Фарматека. – 2013. – № 5 (258). – С. 86-91.
6. Эстрогены и головной мозг / Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О., Шимановский Н.Л., Скворцова В.И. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 2. – С. 48-59.
7. Современные технологии контрастного усиления для диагностики острого ишемического инсульта / Барышев П.М., Шимановский Н.Л. // Клиническая геронтология. – 2012. – Т. 18, № 9-10. – С. 27.
8. Снижение риска инсульта и системной эмболией у пациентов с мерцательной аритмией с помощью высокоспецифического прямого и обратимого ингибитора фактора Ха риваскобан / Барышев П.М., Шимановский Н.Л. // Клиническая геронтология. – 2012. – Т. 18, № 9-10. – С. 27-28.
9. Антигипертензивная и нейропротекторная активность кверцетина и его производных / Роговский В.С., Шимановский Н.Л., Матюшин А.И. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 9. – С. 37-41.
10. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом / Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И. // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 42-48.
11. Ингибирование циклооксигеназ уменьшает размер некроза и гибель нейронов в коре головного мозга крыс с ишемическим инсультом и инсультом, осложненным реперфузией сонных артерий / Тихонович М.В., Гаврилова С.А., Таратин Д.В., Леоненко И.В., Парнес Е.Я. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 4 (44). – С. 83-90.