

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Рассохиной Любови Михайловны 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 избранной темы

Цереброваскулярные заболевания занимают лидирующее место среди причин смертности и инвалидизации взрослого населения как в России, так и во всем мире. При этом наличие сахарного диабета (СД) повышает риск развития ишемического инсульта в 3-7 раз по сравнению с пациентами без диабета.

Доказано, что в патогенезе сосудистых осложнений СД важную роль играет эндотелиальная дисфункция и связанные с ней нарушения реактивности сосудов и изменения в системе гемостаза. По аналогичным причинам течение ишемического инсульта у больных СД отличается быстрым ростом зоны некроза и высоким риском летального исхода.

В связи с этим риск развития и тяжесть течения нарушения мозгового кровообращения (НМК) могут быть снижены при использовании препаратов, обладающих, помимо гипогликемической активности, нейропротекторным и эндотелиопротекторным потенциалом. Подобными свойствами обладают препараты относительно новой группы гипогликемических средств, влияющие на систему инкретинов, которые, по последним данным, оказывают ряд плеiotропных эффектов, повышающих их терапевтический потенциал у пациентов с СД 2 типа и цереброваскулярными расстройствами. Изложенное определяет целесообразность экспериментальных исследований новых подходов к воздействию на систему инкретинов с целью коррекции последствий

нарушений мозгового кровообращения ишемического генеза. Таким образом, диссертационное исследование Бакулина Д.А., направленное на экспериментальное обоснование применения агониста рецептора GPR119 – соединения ZB-16 в качестве церебропротектора при ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета, несомненно актуально.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Бакулина Д.А., вытекает из методологически грамотного планирования и последующего тщательного выполнения экспериментального исследования. Ставя целью экспериментальное обоснование применения агониста рецептора GPR119 в качестве церебропротектора при ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета, автор сначала оценивает выраженность эффекта соединения ZB-16 у животных с ишемией головного мозга и его зависимость от дозы. Далее в работе анализируется эффективность лечебно-профилактического введения соединения ZB-16 в отношении НМК на фоне экспериментального СД 2 типа и проводится углубленное изучение возможных механизмов церебропротекторного действия с помощью адекватного комплекса биохимических, морфологических и этологических методов. Учитывая достаточный объем хорошо спланированных экспериментов, наличие на всех этапах исследования динамических контролей и препаратов сравнения, использование общепризнанных фармакологических тестов и моделей, детальный и поэтапный анализ полученных результатов, можно утверждать, что выводы, положения и рекомендации экспериментально обоснованы. Автором представлены достаточные основания для дальнейшего изучения церебропротекторных свойств агонистов рецептора GPR119 в условиях сахарного диабета.

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

В работе использовано достаточное число лабораторных животных (354 крысы линии Wistar), что позволило сформировать представительные выборки. Для диссертационной работы автором выбраны современные методики сбора и обработки исходных данных.

Методы изучения церебропротекторной и гипогликемической активности исследуемого агониста рецептора GPR119 соответствуют руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Выверенные цифровые материалы таблиц и построенных графиков корректны и не вызывают сомнений. Достоверность полученных результатов обеспечена комплексным подходом к изучению церебропротекторной и гипогликемической активности исследуемого соединения и подтверждается большим числом экспериментов, выполненных на достаточном количестве экспериментальных животных, а также выбором адекватных параметрических и непараметрических критериев для статистической обработки результатов.

Положения, выносимые автором на защиту, и 5 выводов по работе обобщают отраженные в таблицах и рисунках диссертации количественные параметры. Практические рекомендации соответствуют полученным автором экспериментальным результатам и представляют их обоснованную интерпретацию.

Полученные в исследовании Бакулина Д.А. результаты и выводы обладают научной новизной, так как исследование церебропротекторной активности агониста рецептора GPR119 на интактных животных и животных с экспериментальным сахарным диабетом было проведено впервые. Автором на основании данных по выживаемости животных, неврологическому и поведенческому дефициту, данных о размере инфаркта мозга показано, что острое нарушение мозгового кровообращения, смоделированное на фоне сахарного диабета, протекает значительно тяжелее, при этом только гипогликемическая либо нейропротекторная терапия не приводит к значимому снижению тяжести течения нарушения мозгового кровообращения, а

лечебно-терапевтическое введение агониста рецептора GPR119 значительно снижает тяжесть течения ишемии и уровень неврологического дефицита.

Основным научным результатом диссертационной работы Бакулина Д.А. является впервые выполненное экспериментальное обоснование применения агониста рецептора GPR119 в качестве церебропротектора при ишемии головного мозга на фоне СД. Так, в работе убедительно доказаны церебропротекторные свойства нового агониста рецептора GPR119, соединения ZB-16, при лечебно-профилактическом введении у животных с экспериментальным стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным СД, которые проявлялись в снижении размера инфаркта и выраженности неврологического дефицита.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость для науки диссертационного исследования Бакулина Д.А. определяется убедительным доказательством наличия у агониста рецептора GPR119 - соединения ZB-16 церебропротекторного действия и экспериментальным обоснованием принципиальной возможности коррекции с его помощью последствий ишемического повреждения головного мозга на фоне СД. Немаловажное значение имеет также раскрытие церебропротекторных эффектов соединения ZB-16, обусловленных не только его инкретинопосредованной гипогликемической активностью, но и инкретинопосредованным нейро- и эндотелиотропным действием.

Результаты диссертационного исследования о влиянии агониста рецептора GPR119 на течение нарушений мозгового кровообращения на фоне СД указывают на перспективность создания на основе соединения ZB-16 гипогликемического препарата с церебропротекторным потенциалом. Полученные результаты позволяют рекомендовать добавление средств с инкретиновой активностью к терапии СД для пациентов с высоким риском развития ишемического инсульта для снижения тяжести течения цереброваскулярных патологий.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы Бакулина Д.А. можно использовать в экспериментальной фармакологии при дальнейшем изучении церебропротекторных эффектов среди агонистов рецептора GPR119. Это касается, в частности, анализа дозового диапазона и схем введения соединений. Представляется возможным продолжение дальнейшей разработки соединения ZB-16 с перспективой создания на его основе гипогликемического препарата для лечения больных СД 2 типа с высоким риском цереброваскулярных осложнений.

Данные о спектре фармакологической активности нового агониста рецептора GPR119 рекомендуется использовать в учебном процессе при рассмотрении средств фармакотерапии СД 2 типа.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 146 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Список литературы включает 89 отечественных и 92 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 33 рисунками.

Диссертация построена по традиционному типу. Во введении автор обосновывает актуальность исследования и степень разработанности проблемы, формулирует цель и задачи, поставленные для ее достижения, научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Введение содержит все рекомендуемые нормативными документами разделы, предъявляемые к вводной части диссертационной работы.

В структурированном обзоре литературы представлены современные данные о механизмах влияния глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) на функционирование эндотелиальных клеток, нейронов и микроглии, что является весомым обоснованием для поиска средств с церебропротекторным потенциалом среди веществ, влияющих на систему инкретинов. Приведены данные отечественных и зарубежных авторов о нейро-, кардио- и

эндотелиопротекторном действии ГПП-1, а также данные о новом подходе к воздействию на систему инкретинов посредством стимуляции рецептора GPR119 на эндокринных L- и K-клетках кишечника.

Глава «Материалы и методы» содержит описание экспериментальных групп животных, регламентирующих документов, а также методов исследования нейропротекторной и гипогликемической активности исследуемых веществ. Оценка церебропротекторной активности осуществлялась на основании данных о выживаемости животных, степени выраженности психоневрологического дефицита, о размере инфаркта и функциональном состоянии эндотелия мозговых сосудов. При изучении гипогликемической активности исследуемого вещества диссертантом оценены влияние исследуемого соединения на базальный уровень гликемии, скорость утилизации глюкозы, секрецию ГПП-1 и инсулина.

В 3-й главе автором проведено изучение церебропротекторного действия агониста рецептора GPR119 на интактных животных в разных дозах. У крыс с необратимой окклюзией общих сонных артерий, получавших исследуемое соединение, отмечалось сопоставимое с препаратом сравнения (цитиколин) снижение количества погибших животных и выраженности симптомов психоневрологического дефицита выживших особей.

В главе 4 автор описал влияние 4-х недельного профилактического введения агониста рецептора GPR119 животным с экспериментальным СД 2 типа на тяжесть течения фокальной ишемии головного мозга. Было показано уменьшение размера инфаркта и выраженности психоневрологического дефицита у животных, получавших соединение ZB-16 и госоглиптин, но не метформин.

В пятой главе представлены результаты оценки гипогликемической активности соединения ZB-16, а также его влияние на функциональное состояние эндотелия у животных с ишемией головного мозга на фоне сахарного диабета. Было показано выраженное гипогликемическое действие ZB-16 при курсовом введении, сопоставимое с таковым у метформина. При исследовании

механизмов гипогликемического действия автор показал способность соединения ZB-16 повышать секрецию ГПП-1 в 2 раза, а инсулина на 38% (при глюкозной нагрузке). В условиях ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета соединение ZB-16 и глосглиптин, в отличие от метформина, значительно улучшали функциональное состояние эндотелия и снижали выраженность нарушений в системе гемостаза.

Обсуждение результатов является самостоятельным разделом диссертационной работы, где автор подробно анализирует полученные результаты и сопоставляет их с литературными данными.

Автореферат отражает основное содержание диссертации, по материалам которой опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 статей, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Изложенное в целом свидетельствует о том, что цель, поставленную в работе Бакулина Д.А., следует считать достигнутой, полученные результаты и сформулированные на их основе выводы - весьма убедительными, а само исследование - завершенным.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Оформление диссертации и автореферата диссертации Бакулина Д.А. в целом не вызывает нареканий. В работе встречаются единичные опечатки и неудачные стилистические обороты. Содержание диссертационного исследования отличается логичностью и полнотой изложения материала, высокой степенью доказательности и смысловой завершенностью.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Каковы предполагаемые механизмы церебропротекторного действия соединения ZB-16? Связано ли оно с гипогликемическим эффектом соединения?
2. Какие Вы видите перспективы применения агонистов GPR119 в комплексном лечении НМК?

Заключение. Диссертационная работа Бакулина Дмитрия Александровича «Церебропротекторное действие агониста рецептора GPR119 при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета», является самостоятельной завершенной научно- квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, связанной с изучением церебропротекторных свойств соединения с гипогликемической активностью – агониста рецептора GPR119 в условиях экспериментального сахарного диабета.

Работа полностью соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 № 335), а ее автор, Бакулин Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент,
д.м.н., доцент, профессор кафедры
фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-
Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Л.М.Рассохина

27 01. 2017 г.



Подпись доктора медицинских наук, доцента Л.М. Рассохиной «удостоверяю».

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
Тел: 8 (351) 232-73-71
Факс: 8 (351) 232-74-82
kanc@chelsma.ru



Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет:

1. Влияние эмоксипина и мексидола на устойчивость к острой церебральной ишемии при аллоксановом диабете у мышей / Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Пряхина К.Е. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 9. – С. 17-22.
2. Протекторное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при острой аллоксановой интоксикации у мышей / Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Малкин М.П., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е., Калугина А.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 13-16.
3. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой церебральной ишемии в эксперименте / Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е., Малкин М.П., Калугина А.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 12. – С. 123-127.
4. Динамика состояния системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита при аллоксановом диабете у крыс / Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 1. – С. 31-35.
5. Церебропротективные эффекты эмоксипина, реамберина и мексидола при аллоксановом диабете / Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 1. – С. 63-70.
6. Протекторное действие цитофлавина и его компонентов при острой аллоксановой интоксикации у мышей / Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Ермакова С.Г., Мирошниченко И.Ю. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 4. – С. 26-31.
7. Церебропротективное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при экспериментальном сахарном диабете / Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 6. – С. 50-61.
8. Влияние отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к гипоксии, расстройства углеводного обмена и условнорефлекторное обучение при аллоксановом диабете / Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 2 (39). – С. 50-51.