

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО СПбФУ

Минздрава России

доктор фармацевтических наук

профессор

И. А. Наркевич

«17» сентября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. на диссертационную работу Куркина Дениса Владимировича «Противодиабетические свойства и некоторые плеiotропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами», представленную на соискание ученой степени доктора фармацевтических 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

Распространенность сахарного диабета (СД) в настоящее время принимает масштабы эпидемии, в России с этим заболеванием зарегистрировано свыше 4,5 млн. человек, но результаты эпидемиологических исследований распространенности СД₂ показывают, что эти цифры значительно уступают фактическим.

В настоящее время внимание специалистов в области фармакологии гипогликемических лекарственных средств сосредоточено на поиске возможностей экзогенного влияния на систему инкретинов, как одной из

важнейших систем поддержания гомеостаза глюкозы. Нормальное функционирование инкретиновой системы обеспечивает до 70% постпрандиальной секреции инсулина. У людей с СД2 функционирование инкретиновой системы в значительной степени снижено или отсутствует.

Первыми представителями антигипергликемических лекарственных средств, механизм действия которых был связан с инкретиновой системой, стали ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4. Их применение пролонгирует физиологическое действие экзогенного глюкагон подобного пептида-1 (ГПП-1), сопровождается умеренным гипогликемическим эффектом и безопасно с точки зрения риска развития гипогликемии или сердечно-сосудистых осложнений. На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке присутствует 6 (алоглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, гозоглиптин) представителей этой фармакотерапевтической группы, трое из которых доступны в виде фиксированной комбинации с метформином.

Агонисты рецептора к ГПП-1 являются представителями препаратов с инкретинмиметическим механизмом действия и представляют собой устойчивые к действию ДПП-4 аналоги экзогенного ГПП-1 человека. Их применение оказывает выраженный глюкозозависимый гипогликемический эффект, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. На территории России зарегистрирована три (ликсисенатид, лираглутид, эксенатид) представителя этой фармакотерапевтической группы. Лираглутид, благодаря выраженному гипофагическому действию, применяется не только с целью устранения гипергликемии, но и для лечения ожирения. существенным недостатком агонистов рецептора к ГПП-1, являются высокая стоимость и инъекционная лекарственная форма.

Антигипергликемические препараты с инкретинмиметическим механизмом действия являются относительно молодой и развивающейся фармакотерапевтической группой, многие представители которой пока не

зарегистрированы на территории РФ, а по некоторым продолжаются до- и клинические испытания.

В результате ряда исследований, посвященных расшифровке генома человека и выяснения роли инкретинов в поддержании метаболизма углеводов было установлено несколько рецепторов, регулирующих секрецию ГПП-1. Было обнаружено, что в просвете тонкого и толстого кишечника, на энтероэндокринных клетках локализуются рецепторы, выполняющие функции сенсоров к определенным компонентам пищи или продуктов метаболизма микробиоты. Их активация сопровождается секрецией инкретинов и инсулина, что приводит к снижению постпрандиального подъема концентрации глюкозы в крови. Одним из ключевых рецепторов, влияющих на секрецию ГПП-1 является GPR119. Агонисты GPR119 представляются перспективными кандидатами на роль новых гипогликемических лекарственных средств, применение которых позволит восстановить нарушенную при СД2 секрецию основных инкретинов и инсулина. В связи с изложенным диссертационное исследование Д.В. Куркина, посвященное доклинической оценке перспективности разработки агонистов GPR119 на основе производных диариллоксиметилпиперидина в качестве противодиабетических препаратов для моно- и комбинированной терапии сахарного диабета, является актуальным.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Актуальность и новизна диссертационного исследования, а также его теоритическая и практическая значимость не вызывают сомнений.

При выполнении работы впервые был проведен целенаправленный поиск молекул (производных диариллоксиметилпиперидина), проявляющих агонистическую активность в отношении GPR119 и обладающих гипогликемической активностью. Выявлено наиболее активное и малотоксичное соединение (ZB-16), на основе которого разработано новое

лекарственное средство (дипиарон), которое при пероральном введении животным с экспериментальным сахарным диабетом оказывает глюкозозависимое гипогликемическое действие на уровне сопоставимом с метформином и превосходящем ситаглиптин.

В экспериментах на старых (2-х летних) животных с алиментарным ожирением впервые показано влияние дипиарона на уровень глюкозы в крови, потребление пищи, массу тела, содержание липидов и эндотелиальную дисфункцию. В аналогичном исследовании показано, что введение дипиарона предупреждает развитие ожирения у животных, вызванное высоким содержанием углеводов и жиров в пище.

Впервые было установлено, что курсовое лечебное пероральное введение нового агониста GPR119 приводит к снижению выраженности экспериментального сахарного диабета, когнитивного дефицита и возникающей на его фоне эндотелиальной дисфункции.

Впервые проведены исследования плеiotропных эффектов дипиарона и его комбинации с метформином. Впервые показано, что курсовое терапевтическое введение дипиарона и его комбинации с метформином животным с 28 дневным сахарным диабетом, острым или хроническим нарушением мозгового кровообращения снижает тяжесть психоневрологического и когнитивного дефицита, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию мозговых сосудов. С помощью морфологических исследований установлено, что дипиарон уменьшает размер некроза и выраженность нейродегенеративных процессов в головном мозге.

Впервые показано, что курсовое пероральное введение дипиарона улучшает морфофункциональное состояние поджелудочной железы у крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Научная и практическая значимость исследования

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты имеют важное значение для развития экспериментальной и клинической

фармакологии. Положения диссертации соответствуют пунктам паспорта специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология:

п.1 «Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний»;

п.2 «Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах химических веществ, проведение направленного синтеза и скрининга фармакологических веществ»;

п.3 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток».

В результате комплексного экспериментального исследования Куркина Д.В. доказана целесообразность разработки и изучения агонистов GPR119-производных диариллоксиметилпиперидина в качестве средств терапии сахарного диабета и ожирения, сочетающих выраженное антигликемическое действие с благоприятными вторичными фармакодинамическими эффектами.

Высокую практическую значимость в области разработки оригинальных лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета и профилактики его осложнений имеют полученные Куркиным Д.В. данные об эффективности и безопасности соединения с шифром ZB-16, а объем выполненных исследований позволяет рекомендовать проведение клинических испытаний данного соединения.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов

Достоверность экспериментальных данных обеспечена применением верифицированных методов исследований, адекватных экспериментальных моделей и методов исследования, достаточным количеством лабораторных животных. Анализ данных и их обобщение проведены с применением статистических методов, соответствующих характеру полученных данных

и задачам диссертационной работы. Все выявленные закономерности, эффекты, обобщения и выводы подтверждены сериями экспериментов, компьютерных расчетов и результатами статистического анализа.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Куркина Д.В. оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 287 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 77 рисунками.

Рукопись включает введение, обзор литературы (I глава), экспериментальные части (II-VII главы), отражающие основное содержание исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы (258 источников: отечественных 86, иностранных 172. Работа дополнена 31 приложением на 66 страницах).

Во введении обосновывается актуальность диссертационного исследования, формулируется цель и основные задачи работы; описывается предлагаемый автором подход к решению поставленных задач, характеризуется степень новизны полученных результатов и их апробация, теоретическая и практическая значимость, формулируются положения, выносимые на защиту.

В разделе «Обзор литературы» представлен обзор исследований по этиологии и патогенезу сахарного диабета, поиску и разработке новых гипогликемических лекарственных средств. Выполнен обзор исследований эффективности гипогликемических лекарственных средств, и представлен приблизительный объем их реализации на территории РФ. Описаны основные направления в разработке новых лекарственных средств для лечения СД2, особое внимание уделено описанию роли системы инкретинов и препаратов, влияющих на ее функционирование. Дана характеристика рецептора GPR119, обоснована его перспективность в качестве фармакологической мишени для создания новых гипогликемических лекарственных средств. Приведены химические структуры и некоторые параметры эффективности и безопасности уже

созданных агонистов этого рецептора, находящихся на различных стадиях до- и клинических исследований.

Во второй главе изложены использованные автором материалы и методы исследования. Куркин Д.В. приводит детальное описание дизайна исследования, методов и методических подходов, оборудования и расходных материалов, что позволяет сделать вывод, что эффективность разрабатываемого лекарственного средства доказывалась адекватными, современным методами *in vivo* и *in vitro* исследований, включающих биохимические, инструментальные, аппаратные наблюдательные методы, выполненные на высокотехнологичном оборудовании с использованием высококачественных расходных материалов. Количество использованных в работе экспериментальных животных было достаточным для получения достоверных результатов. Статистическая обработка полученных результатов соответствует современным требованиям.

Третья глава исследования посвящена описанию этапов создания серии веществ, обладающих агонистической активностью в отношении GPR119 при скринировании которые было выявлено соединение лидер – дипиарон с приемлемыми фармакокинетическими параметрами и гипогликемическим действием. Представлены результаты исследований зависимости выраженности гипогликемического действия синтезированных соединений от введенной дозы.

В четвертой главе была подтверждена гипогликемическая активность дипиарона на животных с экспериментальным сахарным диабетом, выявлена его эффективная доза и возможность комбинирования с метформином или ситаглиптином.

В пятой главе представлены результаты изучения эффективности дипиарона на животных с алиментарным ожирением. Показано, что курсовое введение дипиарона, метформина и более выражено их комбинации предупреждает увеличение массы тела и развитие нарушений липидного обмена, что, очевидно, связано с характерным для

инкретиномиметиков влиянием на аппетит и метаболизм углеводов. Автор доказывает, что дипиарон и референтные препараты сопоставимо влияют на функциональное состояние эндотелия у животных, содержащихся в условиях высокожировой и калорийной диеты. Курсовое пероральное введение дипиарона животным с ожирением снижает их массу тела и количество потребляемой пищи, что особенно важно учитывая взаимосвязь сахарного диабета и избыточного веса.

В *шестой главе* представлены результаты изучения механизма действия дипиарона. Показано, что терапевтическое пероральное курсовое введение дипиарона повышает секрецию ГПП-1 и инсулина, проявляет выраженное гипогликемическое действие и подавляет секрецию глюкагона, а также оказывает защитное и/или репаративное действие на β -клетки поджелудочной железы крыс с экспериментальным СД. Таким образом, Куркин Д.В. подтверждает, что дипиарон оказывает комплексное противодиабетическое действие, а спектр его эффектов в большей степени соответствует описываемым для инкретинов, что, учитывая его агонистическую активность в отношении рецептора, позволяет, с одной стороны, подтвердить участие GPR119 в регуляции секреции инкретинов, а с другой – доказать инкретинмиметический механизм действия нового агониста.

В *седьмой главе* представлены результаты изучения церебропротективное действие дипиарона и его комбинаций с нейропротективным и гипогликемическими препаратами при острых и хронических НМК, воспроизведенных на фоне экспериментального СД. Показано, что курсовое применение дипиарона и его комбинаций с метформином или ситаглиптином снижают проявления психоневрологического дефицита у животных с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения, оказывает эндотелиопротективное действие, предотвращает развитие дегенеративных процессов в головном мозге.

В главе «Обсуждение результатов» проводится детальное обсуждение полученных результатов, их сопоставление с современными литературными данными, на основании чего сделан важный вывод о перспективности разработки лекарственных средств на основе агонистов GPR119 для лечения СД2 и метаболического синдрома. Представленные в диссертации данные о фармакологической активности нового оригинального соединения – ZB-16, свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале, как гипогликемического средства с гипофагическим и нейропротективным действием.

Выводы, сформулированные автором по результатам проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам работы. Объем проведенных исследований и их дизайн полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром современных лабораторных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной, – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы – аргументированными.

Полнота публикаций результатов диссертационного исследования

По теме диссертации опубликована 21 научная статья (в изданиях, рекомендованных ВАК РФ) и получен 1 патент РФ.

Соответствие автореферата основному содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения и результаты диссертационного исследования, оформлен в соответствии с ГОСТом, замечаний по автореферату нет.

Рекомендации по использованию полученных результатов

Результаты данного исследования могут быть использованы в программе преподавания биохимии и фармакологии в медицинских и фармацевтических вузах.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных, которые не носят принципиального характера и не умаляет общего положительного мнения о диссертации. В плане научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В работе не оценивалось влияние дипиарона на такие важные осложнения сахарного диабета как нефропатия, ретинопатия, полинейропатия и кардиопатия, с чем это связано?
2. Оценивалось ли действие дипиарона в условиях инсулинорезистентности?
3. Каков был максимальный период курсового введения дипиарона и проводились ли исследования его хронической токсичности?
4. Какие перспективы у клинических испытаний дипиарона?
5. Проводились ли сравнительные испытания дипиарона с более современными представителями ингибиторов ДПП-4 или с агонистами ГПП-1?

Заключение

Диссертация Куркина Дениса Владимировича на тему «Противодиабетические свойства и некоторые плейотропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842

(редакции от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной проблемы фармакологии – поиска и разработки новых лекарственных средств, имеющей существенное значение для фундаментальной и практической медицины, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет» Минздрава России
профессор

С.В. Оковитый

17 сентября 2018 г.



Подпись руки

Оковитый С.В.

удостоверяю

17.09.2018

Начальник отдела документации

Павлюк И.В.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный Химико-фармацевтический университет» Минздрава России 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14. Телефон (812) 499-39-00, доп. 4090, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com, <http://pharm-spb.ru>, <http://spcra.ru>.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский
государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России)
Профессора Попова ул., д. 14, лит. А,
Санкт-Петербург, 197376
Телефон: 499-39-00, Факс: 499-39-03

13.09.2018 № 33-1732

На № _____ от _____

Председателю Диссертационного
Совета Д 208.008.02 ректору
ФГБОУ ВО Волгоградский
государственный медицинский
университет Минздрава России
академику РАН, д.м.н,
профессору В.И. Петрову

Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации не возражает выступить в качестве ведущей организации по диссертации Куркина Дениса Владимировича на тему: «Противодиабетические свойства и некоторые плейотропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

С уважением,

Ректор ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Минздрава России
доктор фармацевтических наук, профессор



И.А. Наркевич

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
по диссертации Куркина Дениса Владимировича «Противодиабетические свойства и некоторые плейотропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами», на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

Полное название	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное название	ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России
Ректор	доктор фармацевтических наук, профессор Игорь Анатольевич Наркевич
Адрес	197376, город Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 14 лит. А
Телефон	+7(812)2345729, +7(812)2345771
Сайт	http://spcru.ru/
Электронная почта	rectorat.main@pharminnotech.com
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<p>1. Безопасность применения эмпаглифлозина в отношении почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью /Оковитый С.В., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Ивкин Д.Ю., Ивкина А.С., Сиповский В.Г., Зарайский М.И., Карпов А.А., Кучер А.Г., Богданова Е.О., Сиповская Е.Б., Куликов А.Н., Каюков И.Г. // Нефрология. 2018. Т. 22. № 1. С. 83-90.</p> <p>2. Нейротропная активность нового производного аминокетанола в условиях экспериментальной ишемии головного мозга/ Титович И.А., Сысоев Ю.И., Болотова В.Ц., Оковитый С.В.// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 5. С. 3-6.</p> <p>3. Влияние адренергических и холинергических средств на восстановление двигательных функций при поражении ЦНС /Сысоев Ю.И., Мусяенко П.Е., Оковитый С.В.// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 7. С. 37-44.</p> <p>4. Изучение влияния производного аминокетанола на когнитивные функции лабораторных животных/ Титович И.А., Радько С.В., Лисицкий Д.С., Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Бельская А.В., Михайлова М.В., Сысоев Ю.И.//Биомедицина. 2017. № 3. С. 102-110.</p> <p>5. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической</p>

	<p>сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией / Ивкин Д. Ю., Куликов А. Н., Оковитый С. В.// Журнал сердечная недостаточность. 2016. Т. 17. № 6. С. 454.</p> <p>6. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией /Куликов А.Н., Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю., Карпов А.А., Лисицкий Д.С., Любишин М.М., Алексеева П.А., Питухина Н.Н., Смирнов А.В., Каюков И.Г., Берсенева О.Н., Парусова Е.В.//Журнал сердечная недостаточность. 2016. Т. 17. № 6. С. 454-460.</p> <p>7. Экс-орфанные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств/Шустов Е.Б., Оковитый С.В.//Биомедицина. 2015. № 2. С. 15-29.</p>
--	--

Ректор ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Минздрава России
доктор фармацевтических наук, профессор



И.А. Наркевич

И.А. Наркевич

Подпись руки *Наркевича И.А.*
удостоверяю
Начальник отдела документации *Павлюк И.Е.*
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

197376, город Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 14 лит. а
Тел. +7(812)2345729
Адрес электронной почты: rectorat.main@pharminnotech.com

