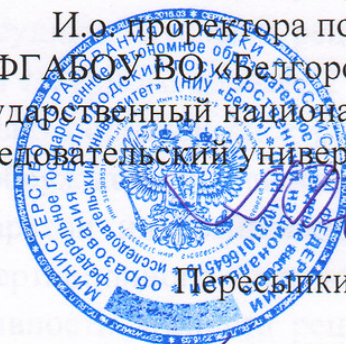


УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по науке
ФГАОУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»



Терещинкин А.П.

« 18 » 04 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного автономного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Белгородский государственный национальный исследовательский университет " Министерства образования и науки Российской Федерации на диссертационную работу Логвиновой Екатерины Олеговны «Когнитивные нарушения у крыс с недостаточностью мозгового кровообращения и хронической гипергликемией, их коррекция новым агонистом GPR119», представленную на соискание ученой степени кандидата 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.

Гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете вызывают развитие микро- и макроангиопатий, а следовательно, ишемию жизненно важных органов, в том числе головного мозга, что ускоряет развитие хронического нарушения мозгового кровообращения. Хроническая ишемия головного мозга приводит к снижению обучения и памяти, нарушению сенсорно-моторной функции, а наличие сахарного диабета усугубляет этот процесс.

В настоящее время накоплено большое количество данных экспериментальных исследований, показывающих, что ряд гипогликемических препаратов, влияющих на систему инкретинов, обладают нейропротекторными свойствами и способны редуцировать когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях и сахарном диабете. Это повышает интерес специалистов к средствам с инкретиновой активностью как относительно новой, активно развивающейся группе гипогликемических препаратов. В последнее 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 и метаболического синдрома, при которых значительно повышен риск развития когнитивных нарушений. В последнее время обсуждаются нейротропные эффекты глюкагон-подобного пептида-1 и препаратов инкретиноподобного действия. Все это подчеркивает актуальность диссертационного исследования, направленного на оценку нейропротекторной активности агониста рецептора GPR119 соединения ZB-16 при хроническом нарушении мозгового кровообращения на фоне экспериментального сахарного диабета.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.

Автором впервые выполнено изучение нейропротекторных свойств селективного агониста рецептора GPR119 на животных с комбинированной патологией – хроническое нарушение мозгового кровообращения (стеноз общих сонных артерий) и сахарный диабет. Изучение влияния соединения ZB-16 на психоэмоциональное поведение, сенсорно-моторные функции, когнитивный дефицит, а также на мозговой кровоток, вазодилатирующую функцию эндотелия и морфологические изменения в тканях головного мозга животных со стенозом общих сонных артерий и сахарным диабетом также проведено диссертантом впервые. Автором отмечено, что комбинирование соединения ZB-16 с метформином приводило к усилению как гипогликемического, так и нейропротективного действия, в то время как при сочетании с ситаглиптином не отмечался подобный эффект. Эти результаты имеют большое значение для практической медицины.

Практическая значимость исследования.

Результаты представленного исследования нейропротекторной активности агониста рецептора GPR119 при хроническом нарушении мозгового кровообращения на фоне экспериментального сахарного диабета указывают на целесообразность и перспективность разработки на его основе лекарственного средства для лечения пациентов с СД и нарушенными когнитивными функциями.

Полученные результаты позволяют рекомендовать добавление к терапии сахарного диабета средств с инкретиновой активностью при высоком риске развития когнитивных нарушений, а также рекомендовать дальнейшее изучение нейропротекторного потенциала 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 постдипломное 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 Логвиновой Е. О. использованы современные методические подходы моделирования нарушения мозгового кровообращения, изучения влияния веществ на кровоток в сонных артериях и в бассейне средней мозговой артерии, влияния на эндотелийзависимую вазодилатацию, а также на нейропротекторные и гипогликемические свойств агониста рецептора GPR119 рекомендованные «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Обработка результатов экспериментального исследования проведена с использованием адекватных методов статистической обработки полученных данных. Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 154 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 рисунками, 5 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 100 отечественных и 111 зарубежных источников.

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, отражающей патогенез снижения когнитивных функций при сахарном диабете и хроническом нарушении мозгового кровообращения, приведены фармакологические пути воздействия на систему инкретинов, в частности посредством активации рецептора GPR119. В литературных источниках имеется значительное число данных, указывающих на перспективность создания гипогликемических препаратов для лечения сахарного диабета 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. Используемые в работе экспериментальные модели, методы оценки нейропротекторных 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 когнитивных нарушений при экспериментальном моделировании хронической ишемии головного мозга на фоне никотинамид-стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета. Было показано, что комбинированная патология (СД+стеноз) отягощает нарушение углеводного обмена по сравнению с СД и нормальным мозговым кровообращением. Психоневрологические нарушения у этой группы животных тоже были наиболее тяжелыми, в отличие от животных только с СД или ХНМК.

В четвертой главе изложены результаты изучения нейропротекторного действия соединения ZB-16 при введении животным со стенозом ОСА и СД. Показано, что гипогликемическая терапия является недостаточно эффективной для коррекции когнитивных нарушений, возникающих при ХНМК на фоне сахарного диабета. Введение агониста GPR119 как в монотерапии, так и в комбинации с ситаглиптином (в меньшей степени) или метформином (в большей степени) значительно улучшало когнитивные функции у животных с комбинированной патологией.

В главе 5 представлены результаты исследования влияния соединения ZB-16 на уровень кровотока в проекции средней мозговой артерии и в общих сонных артериях, на вазодилатирующую функцию эндотелия и на плотность нейронов и сосудов микроциркуляторного русла головного мозга животных с ХНМК и СД. Результаты исследования показали, что применение соединения ZB-16 приводило к улучшению кровотока в ОСА и в бассейне СМА, улучшало вазодилатирующую функцию эндотелия у животных с комбинированной патологией, и приводило к меньшим дегенеративным изменениям в головном мозге.

В завершающей главе «**Обсуждение результатов**» проведен обобщенный анализ полученных данных и их сопоставление с литературными. Диссертация завершается 6 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 6 публикациях, в том числе в 3 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Рекомендации по использованию полученных результатов.

Результаты проведенной работы указывают на целесообразность применения средств, влияющих на систему инкретинов, при сахарном диабете 2 типа у пациентов со снижением когнитивных функций на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения. Необходимо продолжить изучение исследуемого агониста рецептора GPR119 – соединения ZB-16 в качестве гипогликемического препарата для лечения сахарного диабета 2 типа с различными нарушениями мозгового кровообращения и эндотелиальной дисфункцией. Результаты и методические разработки, представленные в диссертации Логвиновой Е. О., могут быть использованы в учреждениях, занимающихся исследованиями новых лекарственных препаратов 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 РФ. В целом, оценивая работу положительно, при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. С чем связано нейропротективное действие соединения ZB-16?
2. Каковы преимущества соединения ZB-16 перед препаратами группы ингибиторов ДПП-4?
3. В какой мере подтверждаются нейропротективные эффекты данными морфометрии структур головного мозга?

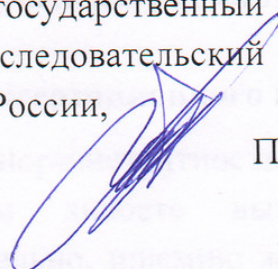
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация Логвиновой Екатерины Олеговны «Когнитивные нарушения у крыс с недостаточностью мозгового кровообращения и хронической гипергликемией, их коррекция новым агонистом GPR119» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с изучением нейропротекторной 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 работа 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 фармацевтических наук, а ее автор – Е. О. Логвинова - заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Материалы диссертационного исследования и отзыв обсуждены «18» 09 2018 г. на заседании кафедры фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 3 от «18» 09 2018 года.

Директор НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, д.м.н., профессор



Покровский Михаил Владимирович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Покровского Михаила Владимировича заверяю.

МП

308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
Тел. +7 (4722) 30-12-11
Адрес электронной почты: info@bsu.edu.ru



СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Логвиновой Екатерины Олеговны «Когнитивные нарушения у крыс с недостаточностью мозгового кровообращения и хронической гипергликемией, их коррекция новым агонистом GPR119», на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

Полное название	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации
Сокращенное название	ФГАО ВО «БелГНИУ»
Ректор	доктор политических наук, профессор Полухин Олег Николаевич
Адрес	Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85
Телефон	8-4722-30-12-11
Сайт	https://www.bsu.edu.ru
Электронная почта	info@bsu.edu.ru
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<p>1. ГАМК-рецепторные механизмы противоишемического цереброваскулярного эффекта s-амлодипина никотината / Ким Г.А., Ганьшина Т.С., Васильева Е.В., Ковалёв Г.И., Курза Е.В., Масленников Д.В., Покровский М.В., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2017. - Т. 80. № 5. - С. 7-10.</p> <p>2. Комплекс L-аргинина с сульфатом ацетата целлюлозы и его влияние на развитие эндотелиальной дисфункции у крыс / Шахно Е.А., Савицкая Т.А., Гриншпан Д.Д., Покровская Т.Г., Якушев В.И., Покровский М.В. // Химико-фармацевтический журнал. - 2017. - № 51 (11). - С. 14-18.</p> <p>3. Морфологические изменения нейронов головного мозга крыс при двух-, четырёхсосудистой моделях ишемического повреждения головного мозга крыс и их коррекция тадалафилом в эксперименте / Мартынова О.В., Тверской А.В., Покровский М.В., Мартынов М.А., Шкилева И.Ю., Шелякина Е.В., Мухина Т.С., Анциферов О.В. // Современные проблемы науки и образования.</p>

	<p>- 2016. - № 6. - С. 242.</p> <p>4. Ischemia/reperfusion of the pancreas: dynamics speed bulk perfusion / Pokrovskii M.V., Gudyrev O.S., Nikolaev S.B., Alehin S.A., Provotorov V.Y., Reznikov K.M. // International Journal of Pharmacy and Technology. - 2016. Vol. 8. № 3. – P. 15182-15188.</p> <p>5. Разработка экспериментальной модели тотальной ишемии головного мозга / Мясищева О.В., Мартынов М.А., Покровский М.В. // Молодежный инновационный вестник. - 2015. - Т. 4. № 1. - С. 383-384.</p> <p>6. Экспериментальные модели ишемического повреждения головного мозга / Мясищева О.В., Покровский М.В., Гуреев В.В., Анциферов О.В., Мартынов М.А. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2014. - Т. 26. № 11-1 (182). - С. 123-126.</p> <p>7. Experimental models of ischemic brain damage. scientific statements of Belgorod State University. Medicine / Myasishcheva O.V., Pokrovsky M.V., Gureev V.V., Antsiferov V.O., Martynov M.A. // Pharmacy. - 2014. Vol. 11. № 182. - С. 123.</p> <p>8. Эндотелиопротективное действие дистантного ишемического прекодиционирования / Покровский М.В., Старосельцева О.А., Алехин С.А. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. - 2012. - № 17 (2). - С. 238.</p>
--	---

Проректор по научной и инновационной деятельности,

доктор технических наук,

профессор



Константинов Игорь Сергеевич

Подпись Константинова И. С. заверю:

"15" августа 2018 г

МП