

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, заведующей кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» Калениковой Елены Игоревны на диссертацию Логвиновой Екатерины Олеговны «Когнитивные нарушения у крыс с недостаточностью мозгового кровообращения и хронической гипергликемией, их коррекция новым агонистом GPR119», представленной 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

Сочетание сахарного диабета (СД) и хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) является грозным фактором риска для пациентов. Высокая распространенность недиагностированного сахарного диабета, длительное бессимптомное течение, наличие множества сердечно-сосудистых осложнений на момент постановки диагноза делают проблему коморбидности СД и ХНМК достаточно актуальной. Нарушения углеводного и липидного обмена ускоряют развитие микро- и макроангиопатий, что ведет к нарушению мозгового кровообращения и усугубляет ишемию головного мозга. Таким пациентам традиционно назначают гипогликемические препараты в сочетании с церебровасодилататорами и различными ноотропными средствами.

Терапия сахарного диабета в сочетании с когнитивным дефицитом, возникшим вследствие хронического нарушения мозгового кровообращения, подразумевает применение пациентами нескольких лекарственных препаратов. Как следствие, возникает необходимость поиска новых подходов к лечению, направленных на использование минимального количества лекарств, и в этом случае возможным решением являются препараты инкретинового ряда. В настоящее время активно изучается нейропротекторное действие глюкагон-

подобного пептида-1. Весьма перспективным рядом лекарственных средств являются агонисты GPR119, находящиеся на различных стадиях доклинических и клинических испытаний. Эти соединения оказывают плеiotропное, в том числе нейропротекторное действие при удобном пероральном способе применения. В связи с этим диссертационное исследование Логвиновой Е. О., целью которого явилось экспериментальное обоснование применения агониста GPR119 при когнитивных нарушениях, связанных с хроническим нарушением мозгового кровообращения на фоне сахарного диабета, является весьма актуальным.

Научная новизна и практическая значимость результатов работы

Научная новизна работы заключается в том, что впервые было изучено влияние агониста GPR119 на когнитивный дефицит у крыс с комбинированной патологией – экспериментальный сахарный диабет и хроническое нарушение мозгового кровообращения. Показано, что соединение ZB-16 не только обладает гипогликемическим действием, но и снижает выраженность сенсорно-моторных, психоневрологических, когнитивных нарушений, повышает кровоток в общих сонных артериях и в проекции среднемозговой артерии, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, снижает выраженность морфологических изменений в головном мозге.

Результаты оценки влияния агониста рецептора GPR119 на когнитивные нарушения при хронической ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета свидетельствуют о перспективности создания на основе соединения ZB-16 гипогликемического препарата с нейропротекторным потенциалом. Полученные результаты позволяют рекомендовать введение средств с инкретиновой активностью в комплексную терапию сахарного диабета у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения для снижения выраженности когнитивной дисфункции.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Для диссертационной работы автором выбраны современные методики сбора и обработки исходных данных. Результаты исследования получены на

достаточном количестве экспериментальных животных. Методы изучения нейропротекторной и гипогликемической активности исследуемого агониста рецептора GPR119 соответствуют руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Все основные положения диссертационной работы аргументированы и дают основания для дальнейшего изучения нейропротекторных свойств агонистов рецептора GPR119 в условиях сахарного диабета. Материалы таблиц, рисунков и графиков корректны и не вызывают сомнений и вопросов. Достоверность полученных результатов обеспечена комплексным подходом к изучению нейропротекторной и гипогликемической активности исследуемого соединения и подтверждается большим объемом эксперимента, выполненном на достаточном количестве животных, а также выбором адекватных параметрических и непараметрических критериев для статистической обработки результатов.

Структура работы

Диссертационная работа изложена на 154 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, научно-практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Список литературы включает 211 источник, в том числе 100 российских и 111 зарубежных. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 27 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, т.е. все формальные положения, предъявляемые к вводной части диссертационной работы.

В структурированном обзоре литературы представлены современные данные о патогенезе снижения когнитивных функций при сахарном диабете, приведены данные отечественных и зарубежных авторов о влиянии хронической ишемии головного мозга на нарушения интеллекта. Автор описывает преимущества препаратов, влияющих на систему инкретинов, и приводит краткий

обзорно каждой группе: агонистов ГПП-1, ингибиторов ДПП-4 и агонистов рецептора GPR119. В работе приведены результаты исследований оригинального соединения ZB-16 (агониста GPR119) на различных моделях ишемии головного мозга, при нарушениях метаболизма глюкозы. Делается вывод, что проведение исследования оценки влияния соединения ZB-16 на когнитивные нарушения, возникающие при хронической ишемии головного мозга и сахарном диабете, является вполне обоснованным.

Глава «Материалы и методы» содержит описание экспериментальных групп животных, методов исследования мозгового кровотока, нейропротекторной активности исследуемых веществ, вазодилатирующей функции эндотелия и морфометрического исследования головного мозга животных.

В 3-й главе автором представлены результаты изучения когнитивных нарушений у крыс, не получавших лечения, с экспериментальным сахарным диабетом, хроническим нарушением мозгового кровообращения и с комбинированной патологией. У крыс с сахарным диабетом отмечалось небольшое снижение когнитивных функций, хотя и не такое значительное, как в группе стеноза общих сонных артерий. При комбинированной патологии наблюдались более выраженные нарушения мозгового кровотока, сенсорно-моторной и когнитивной функции.

В главе 4 автором представлены данные о влиянии 4-х недельного введения агониста рецептора GPR119 на уровень гликемии и когнитивные функции у животных с экспериментальным СД и ХНМК. Было показано снижение когнитивного дефицита, увеличение ориентировочно-исследовательской и двигательной активности, коррекция сенсорно-моторных нарушений у животных, получавших соединение ZB-16 и его комбинацию с метформином (в большей степени) и ситаглиптином (в меньшей степени).

В пятой главе представлены результаты оценки влияния соединения ZB-16 и референтных препаратов на кровоток в общих сонных артериях и в проекции средней мозговой артерии, на вазодилатирующую функцию эндотелия, а также приведены результаты морфометрического исследования головного мозга. Было

показано, что кровоток как в ОСА, так и в проекции СМА у животных, получавших соединение ZB-16, был существенно выше, чем в других группах. У крыс, которым вводили в течение месяца агонист GPR119, улучшалась вазодилатирующая функция эндотелия и снижалась выраженность дегенеративных изменений головного мозга.

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

Автореферат отражает основное содержание диссертации, по материалам которой опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Цель, поставленная в диссертации, достигнута, поэтому данное исследование можно считать завершенным и заслуживающим положительной оценки. Вместе с тем, при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какие у вас есть доказательства селективного взаимодействия соединения ZB-16 с рецепторами GPR119?
2. К какому классу химических соединений относится соединение ZB-16, какие еще соединения этого класса обладают нейропротекторными свойствами?
3. Каков по вашему мнению механизм эндотелиопротекторного действия соединения ZB-16 и можно ли с ним связать его нейропротекторное действие?

Следует отметить, что данные вопросы носят уточняющий характер, не умаляют достоинств работы и призывают коллег к дискуссии.

Заключение

Диссертационная работа Логвиновой Екатерины Олеговны «Когнитивные нарушения у крыс с недостаточностью мозгового кровообращения и хронической гипергликемией, их коррекция новым агонистом GPR119» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, связанной с изучением нейропротекторных свойств соединения с

гипогликемической активностью – агониста рецептора GPR119 – в условиях экспериментального сахарного диабета и хронического нарушения мозгового кровообращения.

Работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым действующим «Положением о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842) к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Логвинова Екатерина Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующая кафедрой фармацевтической химии,
фармакогнозии и организации фармацевтического дела
факультета фундаментальной медицины
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Доктор фармацевтических наук
(14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия;
14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология),
доцент

Каленикова Елена Игоревна

03.09.2018

Подпись Калениковой Елены Игоревны подтверждаю

Декан
факультета фундаментальной медицины
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»,
академик РАН



Ткачук Всеволод Арсеньевич

119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1

Тел. +7 (495) 932-88-14

Адрес электронной почты: info@fbm.msu.ru

« 3 » сентября 2018 г.

Сведения об официальном оппоненте

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

Ф.И.О. оппонента	Каленикова Елена Игоревна
Учёная степень	доктор фармацевтических наук
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология
Ученое звание (по специальности, кафедре)	доцент
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Занимаемая должность	заведующая кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины
Почтовый индекс, адрес	119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1
Телефон	(495) 932-88-14, (495) 932-98-33
Адрес электронной почты	info@fbm.msu.ru eikaleni@fbm.msu.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Beneficial effect of coenzyme Q ₁₀ injection on nitric oxide-related dilation of the rat aorta / Kalenikova E. I., Kozaeva L. P., Gorodetskaya E. A., Ruuge E. K., Medvedev O. S. // European Journal of Pharmacology. - 2017. – Vol. 794. – P. 15-19. 2. Neuroprotective Effectiveness of Intravenous Ubiquinone in Rat Model of Irreversible Cerebral Ischemia / Belousova M.A., Tokareva O.G., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine – 2016. – Vol. 161, №2. – P. 205-207 3. Нейропротективная эффективность внутривенного введения убихинона на модели необратимой ишемии головного мозга у крыс / Белоусова М.А., Токарева О.Г., Городецкая Е.А.,

	<p>Каленикова Е.И., Медведев О.С. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.161, № 2. – С. 205-207.</p> <p>4. Coenzyme Q10 (CoQ10) protects brain against ischemic-reperfusion damage / Belousova M.A., Tokareva O.G., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33. – P. 442.</p> <p>5. Neuroprotective efficacy of coenzyme Q10 in rat model of transient focal ischemia / Belousova M., Povarova O., Gorodetskaya E., Kalenikova E., Medvedev O. S. // European Neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 24, №2. – P. 202.</p> <p>6. Новые антиоксиданты как нейропротекторы при ишемических повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях / Белоусова М.А., Корсакова Е.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 11. – С. 36-44</p>
--	--

Заведующая кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
 доктор фармацевтических наук, доцент



Е. И. Каленикова

Ученый секретарь диссертационного совета Факультета фундаментальной медицины «Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова» кандидат медицинских наук



Е. В. Тарасова

119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1
 Тел. +7 (495) 932-88-14
 Адрес электронной почты:
info@fbm.msu.ru
 «26» июля 2018 г.

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Каленикова Елена Игоревна, доктор фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Логвиновой Екатерины Олеговны «Когнитивные нарушения у крыс с недостаточностью мозгового кровообращения и хронической гипергликемией, их коррекция новым агонистом GPR119», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирован.

"26" июля 2018 г.

подпись

Подпись доктора фармацевтических наук, доцента Е. И. Калениковой «удостоверяю».



Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., дом 27, корп. 1

Телефон: 8(495) 932-8814

Факс 8(499) 726-5547