

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова» Мирзояна Рубена Симоновича 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 темы

По данным Международной диабетической федерации заболеваемость сахарным диабетом (СД) растет в геометрической прогрессии: с 424 миллионов пациентов в 2017 году до 628 к 2045 году. Согласно Всемирной организации здравоохранения, диабет тесно связан с повышенным риском когнитивных нарушений. Снижение интеллекта пациентов может влиять на приверженность к лечению и самоконтроль, что приводит к ухудшению гликемического контроля, повышению частоты тяжелых гипогликемических эпизодов и госпитализаций.

Современная терапия сахарного диабета 2 типа заключается в назначении сахароснижающих препаратов наряду с изменением образа жизни пациентов (соблюдение диеты и увеличение физической активности). Однако гипогликемические средства, применяемые для лечения СД в настоящее время, не влияют на когнитивные функции.

Согласно литературным данным гипогликемические лекарственные средства среди агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) обладают нейропротекторным действием и могут минимизировать нарушенные когнитивные функции. Этот эффект связан с увеличением продукции ГПП-1, который улучшает

синаптическую передачу между нейронами, снижает апоптоз и обладает нейротрофическим действием.

В настоящее время разрабатываются новые подходы к воздействию на систему инкретинов посредством стимуляции секреции ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). Агонисты ГПП-1 являются препаратами инъекционного применения, что ограничивает их назначение. Показано, что некоторые ингибиторы ДПП-4 повышают риск сердечно-сосудистых осложнений, вплоть до госпитализации и смертности. Одним из перспективных подходов к увеличению продукции ГПП-1 является активация рецептора GPR119, расположенного на L- и K-клетках кишечника и бета-клетках поджелудочной железы. Агонисты рецептора GPR119 увеличивают глюкозозависимую секрецию инсулина, действуя непосредственно на β -клетки, и опосредованно, поскольку их стимуляция приводит к усилению секреции ГПП-1 и ГИП из желудочно-кишечного тракта. В последние годы активно изучается их потенциальный нейропротекторный эффект.

Особое внимание в последние годы привлекают агонисты GPR119, которые стимулируют выделение эндогенных инкретинов, и, наряду с сахароснижающим, оказывают нейропротекторное действие.

В соответствии с вышеизложенным актуальность диссертационного исследования Логвиновой Е. О., посвященного экспериментальному обоснованию применения агониста GPR119 при когнитивных нарушениях, связанных с СД и хроническим нарушением мозгового кровообращения, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Автором впервые изучено влияние агониста GPR119 – соединения ZB-16 на когнитивные и неврологические нарушения, связанные с хронической гипергликемией и нарушением мозгового кровообращения. Выявлено, что агонист GPR119 оказывает выраженное гипогликемическое действие, улучшает память и обучаемость, ориентировочно-исследовательскую и двигательную

активность, тактильную чувствительности и мелкую моторику у крыс с СД и хронической ишемией головного мозга.

Кровоток в общих сонных артериях и в проекции средней мозговой артерии при курсовом лечении животных соединением ZB-16 был выше, чем в контрольной группе, а его изменения в ответ на введение модификаторов синтеза оксида азота указывают на более высокий базальный и стимулированный эндотелиальными клетками уровень NO, что указывает на улучшение эндотелийзависимой вазодилатации.

Показано, что у крыс с комбинированной патологией – хроническим нарушением мозгового кровообращения и СД, получавших соединение ZB-16, дегенеративные изменения головного мозга выражены в меньшей степени. Комбинирование соединения ZB-16 с метформином вызывало усиление гипогликемического, нейропротекторного действия и ослабляло выраженность дегенеративных изменений головного мозга, в то время как сочетание соединения ZB-16 и ситаглиптина не приводило к подобным эффектам.

Практическая значимость результатов работы

Полученные автором данные о способности средств с инкретиновой активностью, помимо гипогликемического действия, оказывать влияние на когнитивный дефицит и вазодилатирующую функцию эндотелия, а также снижать выраженность дегенеративных изменений гиппокампа и коры головного мозга, обосновывают возможность использования агонистов GPR119 в качестве нейропротекторной терапии при хроническом нарушении мозгового кровообращения на фоне сахарного диабета.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

В диссертационном исследовании автором использованы современные и соответствующие поставленным задачам методические приемы и оборудование, что дает основание для высокой оценки рецензируемой работы. Большой объем полученных данных и применение корректных методов статистического анализа безусловно повышают достоверность и значимость

работы, и позволяют считать, что поставленные задачи решены полностью, а научные положения, выводы и рекомендации диссертации являются обоснованными и логично вытекают из проведенных исследований.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа написана по общепринятому плану на 154 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов, три главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и список литературы: 211 источников, из которых 100 отечественных и 111 зарубежных. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 27 рисунками.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования. Далее следует научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, сведения о публикациях основных результатов.

В обзоре литературы подробно представлены данные о механизмах снижения когнитивных функций у пациентов с СД, рассмотрено влияние хронического нарушения мозгового кровообращения на когнитивный дефицит у таких больных.

Литературные данные подчеркивают большое количество плейотропных эффектов, характерных для средств с инкретиновой активностью, что может быть полезным в условиях хронической ишемии головного мозга или при нейродегенеративных заболеваниях. Описываются преимущества агонистов GPR119, которые способны повышать глюкозозависимую секрецию инкретинов и инсулина. Базируясь на этих данных, автор делает заключение об обоснованности проведения исследования оценки влияния агониста GPR119 - соединения ZB-16 - на когнитивные нарушения, связанные с хроническим нарушением мозгового кровообращения и СД.

В разделе «Материалы и методы» подробно описываются используемые методы моделирования хронического нарушения мозгового кровообращения и

способы оценки выраженности когнитивного дефицита, вазодилатирующей функции эндотелия.

В третьей главе представлена оценка нарушения когнитивных функций у животных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения и экспериментальным сахарным диабетом. Показано, что у крыс с комбинированной патологией наблюдается меньшая двигательная и локомоторная активность по сравнению с интактной группой, сниженное исследовательское поведение, выраженное нарушение тактильной чувствительности и моторной функции. При тестировании в лабиринтах (Барнс, Т- и Y-образном) выявлялись достоверные признаки когнитивного дефицита.

В главе 4 автором изложено влияние 4-х недельного введения агониста GPR119 и его комбинаций с метформином и ситаглиптином на уровень глюкозы крови и когнитивные функции животных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения и СД. Показано увеличение ориентировочно-исследовательской и двигательной активности, повышение показателей физической работоспособности и координации движений, а также большее количество правильных решений в лабиринтах у животных, получавших соединение ZB-16 и его комбинацию с метформином.

В пятой главе представлены результаты изучения влияния соединения ZB-16 и его комбинаций на мозговой кровоток и кровотока в общих сонных артериях, на вазодилатирующую функцию эндотелия животных с комбинированной патологией – хронической недостаточностью мозгового кровообращения и СД, а также приведены результаты морфометрической оценки повреждения коры головного мозга и гиппокампа. Морфометрический анализ образцов головного мозга показал меньшую выраженность дегенеративных изменений в гиппокампе, моторном и соматосенсорном отделах коры у групп животных, получавших агонист GPR119.

Глава 6 посвящена детальному обсуждению результатов, сопоставлению полученные данные с литературными работами, преимущественно за последние 5 лет. Нейропротекторное действие соединения ZB-16 у животных с

хронической ишемией головного мозга на фоне сахарного диабета автор объясняет способностью агониста GPR119 повышать секрецию ГПП-1, который по литературным данным обладает нейро- и эндотелиотропным действием.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично подтверждены полученными данными и соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с формальными требованиями. По материалам диссертации опубликовано 3 печатные работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе у меня нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возникло несколько вопросов:

1. Существует ли корреляция между гипогликемическим действием и влиянием на когнитивные функции соединения ZB-16 и референтных препаратов?

2. Как соединение ZB-16 влияет на нарушение мозгового кровообращения при отсутствии диабета?

Заданные вопросы носят уточняющий характер, призывают к дискуссии, не умаляют ее достоинств и не влияют на общую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Логвиновой Екатерины Олеговны «Когнитивные нарушения у крыс с недостаточностью мозгового кровообращения и хронической гипергликемией, их коррекция новым агонистом GPR119», является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по поиску препаратов с гипогликемическим и нейропротекторным действием для снижения выраженности когнитивного дефицита у пациентов с сахарным диабетом на основе оригинального агониста GPR119.

По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Логвинова Екатерина Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией
фармакологии цереброваскулярных расстройств
ФГБНУ «НИИ фармакологии
им. В.В. Закусова»,
доктор медицинских наук, профессор



Р. С. Мирзоян

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
кандидат биологических наук



В.А. Крайнева

125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел. +7 (495) 601-21-57, +7 (499) 151-18-81

Адрес электронной почты:
zakusovpharm@mail.ru
cerebropharm@mail.ru

3 сентября 2018г.

**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	Мирзоян Рубен Симонович
Учёная степень	доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология
Ученое звание (по специальности, кафедре)	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
Занимаемая должность	Заведующий лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств
Почтовый индекс, адрес	125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, 8
Телефон	(495) 601-24-19
Адрес электронной почты	cerebropharm@mail.ru, mirzoyan@academpharm.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<p>1. Фармакология разнонаправленных нейромедиаторных механизмов регуляции мозгового кровообращения / Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Горбунов А. А., Курдюмов И. Н., Масленников Д. В., Турилова А. И., Курза Е. В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 90, № 9. – С. 35-39.</p> <p>2. ГАМК-ергический компонент в механизме цереброваскулярного противоишемического эффекта докозагексаеновой кислоты / Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Гнездилова А. В., Ковалев Г. И., Фирстова Ю. Ю., Безуглов В. В., Грецкая Н. М. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 1. – С. 16-20.</p> <p>3. Антисеротониновые и противоишемические эффекты тропоксина и его комбинаций с мексидолом и гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина / Мирзоян Р. С., Горбунов А. А., Гнездилова А. В., Турилова А. И., Ганьшина Т. С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 5. – С. 19</p> <p>4. Cerebrovascular and neuroprotective effects of adamantane derivative / Mirzoyan R. S., Gan'shina T. S., Maslennikov D. V., Kovalev G. I., Zimin I. A., Pyatin B. M., Avdyunina N. I., Kukhtarova A. M., Khostikyan N. G., Meliksetyan V. S., Likhanyan C. B., Mirzoyan N. R. // Biomed research international. – 2014. – Vol. 2014. – P. 586501.</p>

	<p>5. Различие в цереброваскулярных и противоишемических эффектах дофамина, докозагексаеноилдофамина и конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином // Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Топчян А. В., Хайлов Н. А., Курдюмов И. Н., Ковалёв Г. И., Зимин И. А., Фирстова Ю. Ю., Васильева Е. В., Грецкая Н. М., Безуглов В. В. // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. - Т. 49, № 10. – С. 19-24.</p> <p>6. Особенности фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях // Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Ким Г. А., Курдюмов И. Н., Масленников Д. В., Курза Е. В. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2018,12(1),31-37. DOI:10.25692/ACEN.2018.1.5. ИФ 0,688.</p>
--	--

Заведующий лабораторией фармакологии
 цереброваскулярных расстройств
 ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»,
 доктор медицинских наук, профессор



Р. С. Мирзоян

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
 имени В.В. Закусова»,
 к.б.н.




В.А. Крайнева

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8
 тел. (495)601-21-57, (499) 151-18-81
 Адрес электронной почты:
 zakusovpharm@mail.ru
 cerebropharm@mail.ru

«23» августа 2018 г.