

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Куркина Дениса Владимировича «Противодиабетические свойства и некоторые плейотропные 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

Важность разработки оригинальных лекарственных препаратов, и особенно для лечения таких социально значимых для общества заболеваний как сахарный диабет, не вызывает сомнений. Именно оригинальные лекарственные средства позволяют поддерживать тренд увеличения продолжительности жизни людей. В этом отношении несомненный интерес представляет инкретиновая система является важной мишенью для разработки антигипергликемических средств, подтверждение чему является наличие двух относительно молодых классов препаратов на нее воздействующих, которые успешно применяются для управления сахарным диабетом и сопутствующих ему заболеваний. С другой стороны, с открытием ряда рецепторов (GPR119, GPR120, GPR40, GPR41, GPR43), расположенных на энтероэндокринных клетках кишечника и регулирующих секрецию инкретинов, фармацевтические компании начали разработку их агонистов. Из современных представлений о функционировании инкретиновой системы и её роли в регуляции секреции инсулина, совершенно очевидно, что стимуляция GPR119, отвечающего за секрецию глюкагон-подобного пептида-1, позволит восполнить недостаток этого гормона, наблюдаемый и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Поэтому по актуальность и новизна диссертации Д.В. Куркина на тему «Противодиабетические свойства и некоторые плейотропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами», направленное на поиск и разработку новых агонистов GPR119 проявляющих выраженное противодиабетическое действие, не вызывает сомнений.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Выполненная работа представляет собой законченный научный труд, в котором проведен целенаправленный поиск и синтез соединений, проявляющих агонистическую активность, для некоторых установлен ее фактический уровень, определены параметры важные при разработке лекарственных препаратов, доказана выраженная гипогликемическая активность синтезированных агонистов GPR119 на животных с

экспериментальным сахарным диабетом, показан глюкозозависимый механизм действия и наличие важных сопутствующих эффектов, таких как эндотелио- и церебропротекторный, а также способность снижать массу тела животных с алиментарным ожирением или подавлять его развитие. Стоит отметить, что оценка церебропротективных свойств дипиарона проводилась на животных с сочетанной патологией, а именно острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения моделировалось на фоне длительной гипергликемии, что в большей степени приближено к клиническим условиям и соответственно повышает информативность полученных результатов. Важным аспектом работы является изучение комбинированных вариантов терапии экспериментального сахарного диабета и его сосудистых осложнений агониста GPR119 с различными гипогликемическими препаратами, что также повышает информативность исследования и указывает на возможность создания эффективных комбинаций разрабатываемого средства.

Научная и практическая значимость исследования

Диссертационная работа Д.В. Куркина имеет важное значение для развития экспериментальной и клинической фармакологии. Научные положения диссертации соответствуют п.1 «Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной 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» паспорта специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

В работе Д. В. Куркина обоснована перспективность разработки агонистов GPR119 для профилактики и лечения СД 2 и метаболического синдрома, выявлено соединение-лидер, обладающее выраженным гипогликемическим, эндотелио- и церебропротективным действием, снижающее массу тела животных с алиментарным ожирением и препятствующее его развитию.

Выполненное исследование представляет высокую научно-практическую значимость для разработки на основе дипиарона оригинального лекарственного препарата для лечения сахарного диабета.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с общепринятыми требованиями, изложена на 287 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 77 рисунками; имеет «классическую» структуру - состоит из введения, обзора литературы (первая глава), экспериментальной части (со второй по седьмую главы), отражающей основное содержание исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (258 источников: отечественных 86, иностранных 172) и 31 приложения.

Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, степень достоверности и апробация результатов; личный вклад автора.

Обзор литературы всесторонне освещает изучаемую проблему, посвящён описанию этиологии и патогенеза, поиску и разработке новых лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета, ожирения и метаболического синдрома. Представлен объём реализации гипогликемических лекарственных средств, рекомендованных к применению на территории РФ. Описаны основные направления в разработке новых лекарственных средств для лечения СД2, особое внимание уделено роли инкретиновой системы и препаратов, влияющих на ее функционирование. Достаточно подробно охарактеризован рецептор GPR119, как перспективная фармакологическая мишень для создания новых гипогликемических лекарственных средств. полнота проработки данных, касающихся GPR119 подтверждается публикациями, представленными в высокорейтинговых журналах (Сахарный диабет IF – 1,634; Успехи физиологических наук IF – 1,726; Успехи химии IF – 5,000; Russian Chemical Reviews IF – 3,991). Приведены основные характеристики уже созданных агонистов этого рецептора.

Во второй главе приведены описания материалов и методов проведения исследования, структура экспериментальных групп и схем терапии, а также применяемых методических подходов получения информации, регистрации, систематизации и анализа данных. Модели экспериментального сахарного диабета, алиментарного ожирения, острого и хронического нарушения мозгового кровообращения являются общепризнанными и широко используемыми в мировой научной практике, позволяют получить данные подтверждающие эффективность исследуемого соединения. Оборудование и расходные материалы являются высокотехнологичным и высококачественными, соответствуют целям и задачам исследования. Размер выборок экспериментальных животных был достаточным для получения

достоверных результатов, статистические методы обработки результатов были адекватными.

В **третьей** главе приведено описание химических модификаций молекулы, выбранной в качестве «базового» агониста GPR119 и проверка получившейся серии веществ в *in vitro* исследованиях на агонистическую активность, растворимость, устойчивость к микросомальным ферментам, кардио- и острая токсичность, гипогликемическое действие на интактных и животных со стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным сахарным диабетом. Для всех изучаемых соединений в условиях *in vivo* проведено исследование зависимости доза-эффект.

В **четвертой** главе на животных с экспериментальной моделью сахарного диабета была подтверждена гипогликемическая активность «соединения-лидера» и его комбинации с известными гипогликемическими препаратами.

Пятая глава отражает результаты изучения эффективности дипиарона на животных, содержащихся в условиях высокожировой и калорийной диеты. Показана его способность снижать массу тела животных с ожирением или предотвращать его развитие, индуцированного алиментарными причинами. В данной главе продемонстрировано, что курсовое применение дипиарона снижает выраженность эндотелиальной дисфункции у животных с ожирением, нормализует их углеводный и липидный обмен. Важным аспектом является установление гипофагического действия дипиарона.

Шестая глава посвящена изучению 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 сахарным диабетом.

В **седьмой главе** было изучено церебропротективное действие дипиарона и его комбинаций с церебропротективным и гипогликемическими препаратами при острых и хронических НМК, воспроизведенных на фоне экспериментального сахарного диабета.

В главе «**Обсуждение результатов**» автор подробно анализирует полученные результаты, сопоставляет их с современными литературными данными, что позволяет ему сделать заключение о том, что дипиарон обладает широким спектром биологической активности и представляется важным его дальнейшее изучение и продвижение в качестве лекарственного средства. Глюкозозависимое гипогликемическое действие, способность снижать массу тела, наличие эндотелио- и церебропротективного действия,

возможность комбинирования с другими противодиабетическими средствами и пероральный режим приема выгодно отличают дипиарон.

Работа логично завершается 8 выводами, отражающими суть полученных сведений и вытекающих из содержания работы. Практические рекомендации и выводы информативны, обоснованы целиком отражают суть работы.

По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, в большей части в высокорейтинговых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, получен 1 патент.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

Реализация результатов исследования

Полученные автором результаты свидетельствуют о целесообразности поиска новых агонистов GPR119 и создания на их основе оригинальных лекарственных средств для профилактики и терапии сахарного диабета, предупреждения его осложнений.

Кроме того, данные, полученные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в учебном процессе при изучении разделов по фармакологии и клинической фармакологии гипогликемических средств студентами медицинских и фармацевтических специальностей, в работе научно-исследовательских лабораторий, изучающих противодиабетические препараты.

Таким образом, я положительно оцениваю эту большую, по-настоящему инновационную работу и при ознакомлении с диссертацией возникло несколько вопросов, которые я озвучиваю:

1. Чем обоснован выбор препаратов сравнения и препаратов, с которыми было скомбинирован дипиарон?
2. В диссертации приведены данные об объемах реализации гипогликемических лекарственных средств, из какого источника они были получены?
3. Эндотелиопозитивное действие дипиарона является прямым или опосредованным?

Сформулированные вопросы носят уточняющий характер и не снижают общую положительную оценку данной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Д.В. Куркина представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук «Противодиабетические свойства и некоторые плейотропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами» по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной проблемы, связанной с разработкой нового класса антидиабетических препаратов – агонистов GPR119, имеющей существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

Таким образом, по объему проведенной работы, актуальности темы, новизне и достоверности результатов, их значимости, методическому уровню работа полностью соответствует 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 фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Белгородского
государственного национального
исследовательского университета»,
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая
фармакология, профессор

Покровский Михаил Владимирович



СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Покровский Михаил Владимирович, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, директор НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» д.м.н., даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Куркина Дениса Владимировича «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.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирован.

"06" марта 2018 г.

подпись

Подпись доктора медицинских наук, профессора М. В. Покровского «удостоверяю».



Медицинский институт Белгородского государственного национального исследовательского университета,
НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ»
+7 (4722) 30-18-59
pokrovskii@bsu.edu.ru
mpokrovsky@yandex.ru

Сведения об официальном оппоненте
по диссертации Куркина Дениса Владимировича «Противодиабетические свойства и некоторые плеiotропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами», на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

Ф.И.О. оппонента	Покровский Михаил Владимирович
Учёная степень	доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальностей, по которым защищена диссертация	14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология
Ученое звание	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИИ Фармакологии живых систем НИУ "БелГУ".
Занимаемая должность	заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, директор НИИ Фармакологии живых систем НИУ "БелГУ".
Почтовый индекс, адрес	308007., г. Белгород, ул. Студенческая, 14 корп.3, к.003
Телефон	+7 (4722) 30-18-59.
Адрес электронной почты	pokrovskii@bsu.edu.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<p>Исследование эндотелиопротективной активности фенольных производных - ингибиторов аргиназы-2 и тромбина Покровский М.В., Корокин М.В., Кудрявцев К.В., Покровская Т.Г., Гудырев О.С., Гуреев В.В., Корокина Л.В., Поветкин С.В. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163. № 4. С. 431-434.</p> <p>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>Эндотелиопротективные эффекты адеметионина при эндотелиальной дисфункции Покровский М.В., Покровская Т.Г., Хадиева Т.А. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. № 8. С. 169-172.</p> <p>Эндотелио- и кардиопротективное действие ингибиторов гмг-ко-а-редуктазы при эндотоксининдуцированной эндотелиальной</p>

дисфункции
Денисюк Т.А., Покровский М.В., Филиппова О.В.,
Должиков А.А., Покровская Т.Г., Корокин М.В.,
Автина Т.В., Осипова О.А.
Кубанский научный медицинский вестник. 2016. №
3. С. 46-51.
Эндотелиопротективная и кардиопротективная
активность селективного ингибитора аргиназы 2 в
эксперименте
Якушев В.И., Гуреев В.В., Покровский Т.В.,
Корокин М.В., Гудырев О.С., Покровская Т.Г.,
Бесхмельницына Е.А., Литвинова А.С., Елагин В.В.
Кубанский научный медицинский вестник. 2015. №
3 (152). С. 139-142.

Заведующий кафедрой фармакологии и
клинической фармакологии
Медицинского института Белгородского
государственного национального
исследовательского университета,
Директор НИИ Фармакологии живых
систем НИУ «БелГУ»
д.м.н., профессор

М. В. Покровский

