

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 выполненной работы

Сахарный диабет является сложным метаболическим расстройством, связанным с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, микрососудистых и других осложнений. Многие клинические исследования выявили роль собственно гипергликемии как фактора риска внезапной смерти, смерти от инфаркта миокарда и др.. Фармакотерапия фактически является единственным способом управления уровнем глюкозы. Для многих гипогликемических препаратов показаны эффекты улучшения микрососудистой циркуляции, но до сих пор остаются неясны механизмы их влияния на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых патологий, так как некоторые гипогликемические препараты могут даже увеличивать риск возникновения сердечно-сосудистых событий.

В последние несколько лет на мировой фармацевтический рынок поступили новые гипогликемические лекарственные препараты, в том числе и влияющие на систему инкретинов, нарушения в функционировании которой приводят к снижению секреции инсулина и повышению концентрации глюкозы в крови. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), фермента, ответственного за деградацию основных инкретинов, продлевают их физиологическое действие, а синтетические аналоги инкретинов восполняют дефицит, что позволяет восстановить нормальное

функционирование системы, обеспечивающей до 70% постпрандиальной секреции инсулина. После открытия рецептора GPR119, регулирующего секрецию инкретинов, лидирующие фармацевтические компании пытаются разработать его синтетические агонисты в качестве потенциальных гипогликемических лекарственных препаратов. В этой связи диссертационное исследование Д.В. Куркина «Противодиабетические свойства и некоторые плеiotропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами» посвящено одной из актуальных проблем современной фармакологии – поиску и разработке новых гипогликемических препаратов, в том числе среди агонистов GPR119, обладающих выраженным противодиабетическим действием.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна исследования Д.В. Куркина обусловлена результатами впервые проведенного целенаправленного поиска в ряду производных диарилоксиметилпиперидина веществ, проявляющих агонистическую активность в отношении GPR119 и гипогликемическое действие. В результате скрининга Д.В. Куркиным выявлено соединение-лидер (дипиарон), обладающее выраженными противодиабетическими свойствами, малой токсичностью и приемлемыми фармакокинетическими параметрами. Для дипиарона установлен механизм действия, заключающийся в стимуляции секреции глюкагон-подобного пептида-1, наличие протективного действия в отношении клеток поджелудочной железы, эндотелио- и церебропротективная активность. Автором впервые установлено, что гипогликемическое действие дипиарона является глюкозозависимым, что особенно важно для пациентов, применяющих несколько противодиабетических препаратов.

В ходе работы эффективность дипиарона оценивалась на животных с экспериментальной моделью сахарного диабета при однократном и курсовом

применении, в виде монотерапии, в комбинации с метформином или ситаглиптином. Показано, что гипогликемическое действие дипиарона усиливается при его сочетанном применении с метформином.

Д.В. Куркиным впервые показано, что длительное пероральное применение дипиарона снижает массу тела животных с алиментарным ожирением или предотвращает его развитие. Длительное пероральное введение дипиарона животным с экспериментальным сахарным диабетом улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию мозговых сосудов, оказывает церебропротекторное действие при моделировании острого и хронического нарушения мозгового кровообращения на фоне длительной гипергликемии.

Научно-практическая значимость исследования

Высокая научно-практическая значимость результатов диссертационного исследования Д.В. Куркина заключается в разработке и изучении агонистов GPR119 в ряду производных диарилокси метилпиперидина с целью создания на их основе линейки препаратов для лечения сахарного диабета и ожирения – безопасных, обладающих глюкозозависимым механизмом гипогликемического действия и плейотропными свойствами.

Результаты выполненных исследований эффективности и безопасности соединения-лидера дипиарона имеют самостоятельную научно-практическую значимость для разработки на его основе оригинального лекарственного препарата для лечения сахарного диабета и профилактики его осложнений. Объем выполненных исследований позволяет рекомендовать инициацию клинических испытаний данного соединения.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Д.В. Куркина написана в традиционном стиле, изложена на 287 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5

глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 258 источников, из них 86 отечественных и 172 зарубежных, и приложений. Диссертация иллюстрирована 77 рисунками и содержит 18 таблиц.

Введение отражает обоснование актуальности темы диссертационного исследования, степень научной разработанности проблемы, цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, использованные методологию и методы, реализацию результатов исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов, а также личный вклад автора.

Первая глава (обзор литературы) представляет собой подробный анализ зарубежной и отечественной литературы, из которого становится очевидной высокая актуальность поиска новых гипогликемических лекарственных препаратов, освещены основные направления в разработке новых противодиабетических лекарственных средств, приведена структура и объем рынка гипогликемических средств РФ. В данной главе подробно изложена роль инкретиновой системы в поддержании гомеостаза глюкозы и разъяснена целесообразность создания новых гипогликемических средств основной мишенью которых является стимуляция секреции ГПП-1. Описана химическая структура, физиологическая роль и некоторые агонисты рецептора GPR119, который участвует в регуляции секреции ГПП-1.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, содержит описание экспериментальных групп и схем терапии. Подробно описаны использованные модели экспериментального сахарного диабета, ожирения, острого и хронического нарушения мозгового кровообращения. Помимо биохимических и инструментальных методов использованы тесты оценки поведения экспериментальных животных, что указывает на всесторонний подход к оценке фармакодинамики исследуемых соединений. Используемое оборудование являлось высокотехнологичным и

соответствовало целям и задачам исследования. Размер выборки животных был достаточным для получения достоверных результатов.

С третьей по седьмую главы представлены **результаты** исследования, включающие результаты скрининга соединений *in vitro*, оценку их первичных фармакодинамических свойств как на интактных животных, так и на животных с экспериментальной патологией, оценку фармакодинамических взаимодействий; внимание уделено также вторичным фармакодинамическим свойствам агониста GPR119 и различным аспектам безопасности его применения. Полученные автором данные позволяют сделать вывод о перспективности использования агонистов GPR119 в качестве средств коррекции сахарного диабета, что связано с их эффектами, включающими увеличение выработки инкретинов, инсулина и снижение содержания глюкозы, выраженным антигипергликемическим действием, положительным влиянием на морфофункциональное состояние поджелудочной железы, а также благоприятными вторичными фармакодинамическими эффектами, включающими вазо- и нейропротекторное действие.

В завершающей главе «**Обсуждение результатов**» проведен обобщенный анализ полученных результатов и их сопоставление с современными литературными данными. Выдвигаемые положения достаточно аргументированы.

Диссертация завершается 8 выводами, которые полностью соответствуют цели и задачам выполненной работы. Практические рекомендации и выводы логичны и целиком отражают сущность работы.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и в 21 статье, опубликованной в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент РФ.

Рекомендации по использованию полученных результатов

Полученные Д.В. Куркиным результаты свидетельствуют о перспективности поиска новых агонистов GPR119 и создания на их основе оригинальных лекарственных средств для профилактики и терапии сахарного диабета, метаболического синдрома, а также предупреждения их осложнений, включающих острые и хронические нарушения мозгового кровообращения. Соискателем предложено при дальнейшем изучении гипогликемических препаратов уделять внимание их вторичным фармакологическим свойствам.

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

Полученные результаты о противодиабетических свойствах дипиарона включены в раздел учебных программ ВолгГМУ. Материалы работы оформлены в виде информационных писем, которые используются в учебном процессе и научной работе кафедры фармакологии ВолгГМУ, фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолгГМУ.

При неоспоримых достоинствах выполненного исследования – огромном экспериментальном материале, тщательности анализа и обсуждения, доказательности выводов – к работе имеется ряд замечаний.

1. Большинство исследований выполнено соискателем на крысах Wistar, которых автор называет линейными, в то время как они являются аутбредными.
2. Характеризуя патогенез сахарного диабета, автор пишет об оксидативном стрессе. Однако нарушения углеводного обмена могут стимулировать развитие типичного для этого заболевания карбонильного стресса, который усугубляет атерогенную модификацию липопротеинов низкой плотности и объясняет известный факт прогрессирования атеросклероза при наличии диабета.

Вопросы по выполненному исследованию:

1. Согласно требованиям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» изучение токсичности рекомендуется проводить «на нескольких видах животных, причем наряду с грызунами обязательно использовать не грызунов». В представленной диссертации токсичность определялась на крысах и мышах – грызунах. Достаточно ли этих данных для заключения?
2. Зачем в морфометрическом исследовании поджелудочной железы, помимо площади, определяли периметр панкреатических островков? Очевидно, что площадь – ведущий показатель, но при малой площади периметр может оказаться очень большим. В чем его физиологическое значение?
3. В главе 3 оценка гипогликемического действия агонистов GPR119 на здоровых крыс (табл. 12) включала определение уровня глюкозы в группе интактных животных и начального уровня глюкозы у животных, впоследствии получавших исследуемые агонисты. Статистическая значимость достигнутого снижения уровня глюкозы приводится только относительно интактной, нелеченой группы. При значительном разбросе исходного показателя у животных, не получавших препараты (интактные и все животные до введения агонистов) от 3,3 до 4,3 ммоль/л корректнее было бы в каждой группе представить достоверность различий с начальным уровнем глюкозы именно в данной группе. Поясните смысл введения интактной группы в протокол эксперимента.

Приведенные замечания и возникшие вопросы не снижают ценности выполненного соискателем исследования и значимости полученных результатов.

Заключение

Диссертация Куркина Дениса Владимировича «Противодиабетические свойства и некоторые плеiotропные эффекты агонистов GPR119 и их

комбинаций с гипогликемическими препаратами» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, связанной с разработкой антидиабетических препаратов нового класса – агонистов GPR119, 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 (редакции от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, а ее автор – Д. В. Куркин заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:
заведующая кафедрой фармацевтической химии,
фармакогнозии и организации
фармацевтического дела
Факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»,
д. фарм. наук, профессор



Каленикова Елена Игоревна

Подпись Е.И. Калениковой подтверждаю:
Декан Факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»,
академик РАН



Ткачук Всеволод Арсеньевич



17 сентября 2018 г.

Адрес ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»:
119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Каленикова Елена Игоревна, доктор фармацевтических наук по специальностям 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 14.00.06 – Фармакология, клиническая фармакология, заведующая кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела Факультета фундаментальной медицины ФФМ ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Куркина Дениса Владимировича «Противодиабетические свойства и некоторые плеiotропные 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 информирована.

" 8 " июля 2018 г.

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



ФФМ ФГБОУ ВО МГУ
им. М. В. Ломоносова
тел: (495) 932 88 14
тел./факс: (499) 726 55 47
eikaleni@fbm.msu.ru
eikaleni@yandex.ru

Бисмарк

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	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	доцент
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	ФГБОУ ВО «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, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.27, корп.1
Телефон	(495) 932 88 14 тел./факс: (499) 726 55 47
Адрес электронной почты	eikaleni@fbm.msu.ru eikaleni@yandex.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	Нейропротективная эффективность внутривенного введения убихинона на модели необратимой ишемии головного мозга у крыс Белоусова М.А., Токарева О.Г., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 161. № 2. С. 205-207 Фармакологическая активность производных 4,5-дигидропиразола (обзор) Кораблина Д.Д., Ворожцов Н.И., Свиридова Л.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 5. С. 3-18. 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.

Заведующая кафедрой фармацевтической химии,
фармакогнозии и организации
фармацевтического дела
ФФМ ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова,
д. фарм. н., доцент


Подпись *Е. И. Каленикова*
СПЕЦИАЛИСТ ПО КАДРАМ *Б. Ю. Яковлева*

Е. И. Каленикова