

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ворониной Татьяны Александровны 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

Сахарный диабет и другие неинфекционные заболевания со сходными факторами риска представляют собой значительную угрозу для современного общества. В настоящее время почти у 500 млн. людей диагностирован сахарный диабет и почти 80% из них проживают в развивающихся странах. Высокие темпы распространения заболевания обусловлены факторами, избежать влияния которых с развитием общества становится труднее. Среди них особенно необходимо отметить повышенное потребление пищи, содержащей большое количество углеводов и жиров, а также малоподвижный образ жизни вследствие высокой урбанизации.

В современной фармакотерапии сахарного диабета особое внимание уделяется разработке новых средств применение которых не сопровождалось бы развитием гипогликемии и способствовало снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Средства, влияющие на систему инкретинов вызывают значительный интерес во всем мире, поскольку, обладая глюкозозависимым механизмом действия не вызывают состояний гипогликемии, а по результатам ряда крупных клинических исследований способны снизить риск развития макрососудистых осложнений сахарного диабета. В практическую медицину внедрено два класса препаратов, влияющих на систему инкретинов: ингибиторы DPP-4 и синтетические агонисты рецепторов GIP-1. Представители данных групп имеют преимущества и недостатки, включающие низкую эффективность, побочные эффекты, инъекционную лекарственную форму и высокую стоимость.

В настоящее время, ведущие мировые производители лекарств, продолжают вести поиск соединений, которые увеличивают уровень эндогенных инкретинов посредством активации ряда рецепторов на энтероэндокринных клетках кишечника. Одним из таких рецепторов является GPR119, который помимо L- и K-клеток тонкого и толстого кишечника присутствует на β -клетках поджелудочной железы. Агонисты данного рецептора рассматриваются как потенциальные противодиабетические препараты, которые будут способны улучшать метаболизм углеводов в условиях сахарного диабета и ожирения.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Д.В. Куркина на тему «Противодиабетические свойства и некоторые плейотропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами», направленное на поиск и разработку оригинальных, отечественных препаратов - агонистов GPR119 проявляющих выраженное противодиабетическое действие, является в высшей степени актуальным и имеющим высокую значимость для экспериментальной и клинической фармакологии.

Научная и практическая значимость исследования

Теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования не вызывают сомнений.

В работе осуществлен поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и новых синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний, проведено исследование зависимости «структура-активность» в различных классах химических веществ и осуществлен направленный синтез и скрининг фармакологических веществ.

Высокую значимость имеют проведенное исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток.

В диссертационной работе обоснована перспективность разработки и изучения производных диарилloxиметилпиперидина в качестве агонистов GPR119, выявлено лидерное соединение, обладающее выраженным гипогликемическим действием, снижающее массу тела животных с ожирением, проявляющих панкрео-, эндотелио- и церебропротективное действие.

Полученные в результате выполнения исследования доказательства эффективности и безопасности дипиарона представляют научно-практическую значимость и позволяют рекомендовать его для разработки в качестве отечественного оригинального лекарственного средства для лечения сахарного диабета.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование имеет высокую степень научной новизны, и все результаты получены впервые. В результате выполнения работы автором выделено оригинальное лидерное соединение (дипиарон), обладающее наиболее выраженной агонистической активностью в отношении GPR119, рецептора, регулирующего секрецию ГПП-1, которое в тестах на интактных и животных с гипергликемией проявляет выраженное гипогликемическое действие. Для дипиарона был подтвержден механизм действия (стимуляции секреции глюкагон-подобного пептида-1), а также ряд плеiotропных эффектов – его способность снижать массу тела животных, содержащихся в условиях высокожировой и калорийной диеты, оказывать панкрео-, эндотелио- и церебропротективное действие; дипиарон также обладает низкой токсичностью и приемлемыми фармакокинетическими параметрами.

Значительная часть исследований на животных была выполнена с использованием дипиарона в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами, что повышает ценность работы, поскольку показывает отсутствие риска их взаимодействия. Церебропротективный

эффект дипиарона оценивался на моделях острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, воспроизведенных на фоне длительной гипергликемии, что значительно увеличивает валидность эксперимента.

В работе изучено влияние курсового применения дипиарона на параметры метаболизма у животных, которые содержались в условиях высокожировой и калорийной диеты. Доказано, что дипиарон снижает массу тела крыс с ожирением или препятствует его развитию, что особенно важно для пациентов с СД2.

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 (2-я -7-я главы), отражающей основное содержание исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (258 источников: отечественных 86, иностранных 172) и 31 приложения.

Во введении представлены обоснование и актуальность темы 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.

В обзоре литературы проанализированы современные публикации зарубежной и отечественной литературы, подробно рассмотрен патогенез сахарного диабета 2 типа и показана возможность повышения эффективности фармакотерапии за счет воздействия на различные патогенетические звенья заболевания. В обзоре описаны новые направления в разработке оригинальных противодиабетических препаратов, приведена структура и

объем их реализации на территории РФ. Также приводится подробное описание роли инкретиновой системы в поддержании гомеостаза глюкозы, а также история открытия, структура и известные агонисты рецептора GPR119, активация которого приводит к повышению секреции эндогенных инкретинов.

Во второй главе приведено описание материалов и методов проведения исследования, экспериментальных групп и схем терапии, а также применяемых методических подходов. Модели экспериментального сахарного диабета, ожирения, острого и хронического нарушения мозгового кровообращения, используемые в работе, являются общепризнанными и позволяют получить данные подтверждающие эффективность дипиарона. Наличие в работе хорошо скомбинированных и взаимодополняющих методов *invitro* и *invivo* исследований указывает на всесторонний подход к оценке фармакодинамических эффектов исследуемых соединений. Оборудование и расходные материалы являются высокотехнологичным и высококачественными, соответствовали целям и задачам исследования. Размер выборки животных был достаточным для получения достоверных результатов, статистические методы обработки результатов были адекватными размеру выборок, дизайнам экспериментов и характеру полученных данных.

В третьей и четвертой главах на интактных и животных со стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным сахарным диабетом изучена гипогликемическая активность новых производных диариллоксиметилпиперидина под лабораторным шифром ZB. Для опытных соединений оценивалась агонистическая активность в отношении GPR119, растворение, метаболизм и клеточная токсичность *invitro*. Показана выраженная гипогликемическая активность при курсовом пероральном введении дипиарона и его комбинации с метформином животным со стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным сахарным диабетом.

Пятая глава посвящена оценке влияния курсового введения дипиарона на массу тела животных, содержащихся в условиях высокожировой и калорийной диеты. Показана способность дипиарона снижать массу тела животных с ожирением или предотвращать его развитие, вызываемого изменением пищевого рациона. В данной главе показано, что у животных с ожирением курсовое применение дипиарона снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и нормализует их липидный обмен.

В шестой главе изучен механизм действия дипиарона. Установлено, что его пероральное введение интактным и животным с экспериментальным сахарным диабетом увеличивает концентрацию ГПП-1 и инсулина, снижает концентрацию глюкагона и глюкозы. Результаты морфометрического и иммуногистохимического анализа подтверждают протективное действие дипиарона в отношении бета-клеток.

В седьмой главе показана церебропротективная активность дипиарона при моделировании острой и хронической ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета.

В завершающей главе «Обсуждение результатов» проведен анализ и сопоставление полученных результатов с современными литературными данными.

Диссертация завершается 8 выводами, которые полностью соответствуют цели и задачам выполненной работы.

Выводы и практические рекомендации логичны и целиком отражают суть работы.

Автореферат диссертации написан четким, лаконичным языком, хорошо иллюстрирован, полностью отвечает содержанию диссертационной работы.

Материалы исследования обсуждались на различных конференциях. Основные результаты диссертации отражены в публикациях, в том числе опубликовано 21 статья в научных журналах и изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК, а также имеется патент Р Ф на изобретение.

Рекомендации по использованию полученных результатов

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

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 и биоинформатики ВолгГМУ, фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолгГМУ.

В ходе обсуждения диссертационного исследования Д.В. Куркина возник ряд вопросов:

1. Какое место среди применяемых противодиабетических средств займет дипиарон, в чем его преимущества и недостатки?
2. С чем связано гипофагическое действие дипиарона?
3. Как Вы можете объяснить отсутствие статистически значимых различий в эффективности дипиарона и его комбинации с метформином или ситаглиптином?
4. Есть ли преимущества дипиарона перед метформином, поскольку их гипогликемическая активность сопоставима?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Куркина Дениса Владимировича «Противодиабетические свойства и некоторые плеiotропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами», представленная на

сомскание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится оригинальное решение актуальной научной проблемы, связанной с разработкой антидиабетических препаратов, представляющих новый класс инкретиномиметиков – агонистов GPR119 и имеющей существенное значение для экспериментальной и клинической фармакологии.

Работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 "О порядке присуждения ученых степеней" с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 "О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней" к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Денис Владимирович Куркин заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Заведующая лабораторией психофармакологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,
заслуженный деятель науки, Лауреат Государственной Премии СССР,
Лауреат Премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук, профессор



Татьяна Александровна Воронина

Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8. Телефон: 8(499)151-18-81, e-mail: zakusovpharm@mail.ru

Подпись профессора Т.А. Ворониной заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»
кандидат биологических наук

Валентина Александровна Крайнева

25 сентября 2018 г.



СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», 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 информирована.

" 18 " июня 2018 г.



подпись

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.А. Ворониной «удостоверяю».

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», кандидат биологических наук



Крайнева Валентина Александровна

ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова"
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел: 8 (495) 601-23-02
Факс: 8 (499) 151-12-61
zakusovpharm@mail.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	Воронина Татьяна Александровна
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	федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
Занимаемая должность	Заведующая лабораторией психофармакологии
Почтовый индекс, адрес	125315, Москва, ул. Балтийская, Д.8
Телефон	+7 (499) 151 18 81
Адрес электронной почты	voroninata38@gmail.com
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<p>Ноопепт восстанавливает показатели инкретиновой системы при моделировании диабета у крыс Островская Р.У., Золотов Н.Н., Озерова И.В., Иванова Е.А., Капица И.Г., Тарабан К.В., Мичунская А.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 157. № 3. С. 321-327.</p> <p>Comparative activity of proline-containing dipeptide noopept and inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 sitagliptin in a rat model of developing diabetes Ostrovskaya R.U., Ozerova I.V., Gudasheva T.A., Kapitsa I.G., Ivanova E.A., Voronina T.A., Seredenin S.B. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2014. Т. 156. № 3. С. 342-346.</p> <p>Пролинспецифические протеиназы как патогенетические маркеры при экспериментальном геморрагическом инсульте. нейропротективный эффект ингибиторов пролилэндопептидазы Золотов Н.Н., Литвинова С.А., Галаева И.П., Позднев В.Ф., Гарибова Т.Л., Воронина Т.А. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 5. С. 26.</p> <p>Эффект дипептидного миметика фактора роста нервов человека гк-2h на модели инсульта Гарибова Т.Л., Котельникова С.О., Гудашева Т.А., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 11. С. 3-6.</p>

	<p>Нейропротективные свойства производного фурана - соединения гиж-276 на модели геморрагического инсульта Литвинова С.А., Золотов Н.Н., Воронина Т.А., Кутепова И.С., Жмуренко Л.А. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 3. С. 31-33</p>
--	---

Доктор медицинских наук, профессор,
Лауреат Государственной премии СССР
Зав лаборатории психофармакологии
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени
В.В. Закусова»



Т.А. Воронина

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.А. Ворониной «удостоверяю». Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», кандидат биологических наук

18 июня 2018 г.



Крайнева Валентина Александровна

ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова"
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел: 8 (495) 601-23-02
Факс: 8 (499) 151-12-61
zakusovpharm@mail.ru