

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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

Проблема повышения эффективности профилактики и лечения сахарного диабета в настоящее время является в высшей степени актуальной, поскольку темпы распространения этого заболевания превышают реальные успехи разработчиков антидиабетических препаратов, а тяжесть последствий обременяет практически все медико-социальные службы.

Представления о патогенезе сахарного диабета расширяются с каждым годом и в последнее время формируются представления о важнейшей роли патогенезе диабета инкретиновой системы, функционирование которой у здорового человека обеспечивает до 70% постпрандиальной секреции инсулина. Препараты, замедляющие деградацию инкретинов под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), и синтетические аналоги глюкагон подобного пептида-1 (ГПП-1) успешно применяются в качестве противодиабетических препаратов, обладая не только глюкозозависимым гипогликемическим действием, но и способностью снижать риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В этом отношении несомненный интерес представляют препараты, которые являются агонистами группы рецепторов, сопряженных с G-белком (GPR40, GPR41, GPR43, GPR119, GPR120) локализованных преимущественно в энтероэндокринных (L и K) и β -клетках поджелудочной железы. Этот подход ведёт к увеличению концентрации ГПП-1, которая у больных СД2 значительно снижена.

Целью диссертационной работы Куркина Д.В. явилась оценка противодиабетических свойств и некоторых плейотропных эффектов агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами. Для достижения поставленной цели автор четко определил задачи исследования и выбрал адекватные материалы и методы исследования.

Автором впервые проведен целенаправленный поиск в ряду производных диарилloxиметилпиперидина веществ, проявляющих агонистическую активность в отношении GPR119 и обладающих гипогликемической активностью. Выявлено наиболее активное и малотоксичное гипогликемическое вещество (ZB-16), на основе которого разработано новое лекарственное средство (дипиарон), по уровню агонистической активности превосходящее референтное вещество (Arena119) и оказывающее гипогликемическое действие при пероральном введении животным с экспериментальным сахарным диабетом на уровне, сопоставимом с метформином и превосходящем ситаглиптин. Впервые установлено, что курсовое лечебное пероральное введение нового агониста GPR119 приводит к снижению выраженности экспериментального сахарного диабета и возникающей на его фоне эндотелиальной дисфункции. Показано, что курсовое терапевтическое введение дипиарон и его комбинации с метформином животным с сахарным диабетом и острым или хроническим нарушением мозгового кровообращения снижает тяжесть психоневрологического и когнитивного дефицита. Установлено, что дипиарон уменьшает размер некроза мозга и выраженность нейродегенеративных

процессов в головном мозге. На модели острого и хронического нарушения мозгового кровообращения, воспроизводимых на фоне длительной гипергликемии, автором доказано, что дипиарон оказывает церебро- и эндотелиопротекторное действие. Показано, что курсовое пероральное введение дипиарона улучшает морфофункциональное состояние поджелудочной железы у крыс с экспериментальным сахарным диабетом. Таким образом, в результате проведенных исследований Д.В. Куркин выполнил поставленные задачи, на основании анализа полученных результатов обоснованно сформулировал выводы и практические рекомендации. Работа обладает научной новизной, научно-теоретической и практической значимостью и вносит существенный вклад в фармакологию антидиабетических средств. По теме диссертации опубликовано 21 работа в высокорейтинговых изданиях рецензируемых ВАК РФ, имеется патент на изобретение (RUS 2576037 28.11.2014).

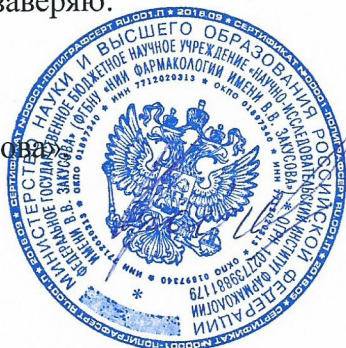
На основании материала, представленного в автореферате диссертации, можно заключить, что работа Дениса Владимировича Куркина «Противодиабетические свойства и некоторые плейотропные эффекты агонистов GPR119 и их комбинаций с гипогликемическими препаратами», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология – по теоретической, практической значимости, актуальности и методическому уровню полностью соответствует требованиям п.7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 20.06.2011 г., №475 предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Главный научный сотрудник
лаборатории психофармакологии
ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»,
доктор медицинских наук, профессор

Островская Р.У.

Подпись профессора Р.У. Островской заверяю:

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



Крайнева В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,
125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8
+7 (499) 151 18 81
rita.ostrovskaya@gmail.com