

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Куркина Дениса Владимировича
«Противодиабетические свойства и некоторые плеiotропные эффекты
агонистов gpr119 рецептора и их комбинаций с гипогликемическими
препаратами» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук
по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность работы. Широкая распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) диктует необходимость постоянного поиска новых высокоэффективных препаратов для лечения этого заболевания. Одной из современных групп фармакологической коррекции СД2 являются инкретиномиметики, которые широко используются в клинической практике. В этом направлении большой интерес представляет разработка регуляторов биосинтеза инкретинов в ряду агонистов рецептора GPR119 на основе производных диарилloxиметилпиперидина в качестве противодиабетических препаратов для моно- и комбинированной терапии сахарного диабета. В представленной диссертационной работе автор аргументировано обосновал перспективность дальнейшей разработки такого фармакотерапевтического подхода в лечении СД2. С учетом указанного, тему диссертационной работы следует признать весьма актуальной.

Научная новизна. В настоящей экспериментальной работе впервые проведен целенаправленный поиск в ряду производных диарилloxиметилпиперидина веществ с агонистической активностью в отношении рецептора GPR119 и обладающих гипогликемической активностью на модели сахарного диабета. Проведенный скрининг позволил выявить перорально активное гипогликемическое вещество - ZB-16 (дипиарон), которое по уровню агонистической активности превосходило референтное вещество (Aren119) и оказывало гипогликемическое действие на уровне сопоставимом с метформином и превосходящем ситаглиптин. Впервые выявлен глюкозозависимый характер гипогликемического действия вещества ZB-16, а также установлены его основные фармакодинамические эффекты, обусловленные повышением концентраций ГПП-1 и инсулина на модели экспериментального сахарного диабета. Новыми также являются данные о нормализующем влиянии дипиарона на показатели липидного обмена и функциональное состояние эндотелия на модели ожирения у животных различных возрастных групп, а в поведенческой части эксперимента продемонстрировано снижение выраженности когнитивного дефицита при курсовом пероральном введении дипиарона животным.

Научной новизной отличаются данные о том, что соединение ZB-16 принципиально совместимо со стандартным антидиабетическим препаратом метформин. При этом показано, что курсовое введение ZB-16 и его комбинации с метформином приводило к улучшению показателей неврологического дефицита у животных с сахарным диабетом и острым или хроническим нарушением мозгового кровообращения. Впервые показано, что ZB-16 улучшает морфофункциональное состояние поджелудочной железы у крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Научно-практическая ценность работы. Автором обоснована перспективность разработки новых противодиабетических препаратов в ряду производных диарилоксиметилпиперидина, обладающих эндотелио- и церебропротекторным действием. На примере наиболее активного соединения ZB-16 очерчен потенциальный спектр лечебных эффектов изученных агонистов GPR119, что позволяет обосновать разработку дифференцированных показаний к применению. Дальнейшая разработка соединения ZB-16 может послужить оптимизации тактики лечения больных с сахарным диабетом 2 типа и цереброваскулярными осложнениями.

Апробация. По материалам исследования агонистов рецепторов GPR119 в ряду производных диарилоксиметилпиперидина (фармацевтическая композиция, способы их получения и применения) в 2014 г. получен патент на изобретение РФ. Полученные в диссертационной работе данные в 2015-2018 гг. достаточно полно отражены в публикациях автора, по теме исследования имеется 21 научная статья в рецензируемых изданиях перечня ВАК Министерства образования и науки РФ.

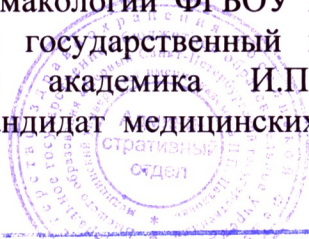
Материалы и методы. Работа выполнена на современном уровне, использованы адекватные методики моделирования сахарного диабета, нарушений липидного обмена и хронических нарушений мозгового кровообращения у животных. Анализ полученного материала проведен с использованием современного арсенала средств вычислительной техники и адекватных статистических методов. Диссертация выполнена с использованием достаточного объема данных.

Заключение. В связи с изложенным выше, считаем, что работа Куркина Дениса Владимировича «Противодиабетические свойства и некоторые плейотропные эффекты агонистов gpr119 рецептора и их комбинаций с гипогликемическими препаратами» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Заведующий кафедрой фармакологии, директор института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

Э.Э. Звартау

Доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кандидат медицинских наук



Подпись руки заверяю: *Э.Э. Звартау*
 Спец. по кадрам *И.В. Марусов*
 « 03 » 10 2018.

Подпись руки заверяю: *И.В. Марусов*
 Спец. по кадрам *И.В. Марусов*
 « 03 » 10 2018.