

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» Ковалёва Георгия Ивановича на диссертацию Бакулина Дмитрия Александровича «Церебропротекторное действие агониста рецептора GPR119 при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность. По данным Международной диабетической федерации количество людей с сахарным диабетом в мире стремительно увеличивается и сейчас насчитывает более 400 миллионов, в то время как в России эта цифра приближается к 6 миллионам.

Патогенез сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа включает формирование эндотелиальной дисфункции, атеросклеротическое поражение сосудов, нарушения в системе гемостаза и, как следствие значительное увеличение риска инсульта, который отличается тяжелым течением с большей вероятностью летального исхода.

Современная терапия сахарного диабета 2 типа заключается в назначении одного или нескольких гипогликемических препаратов со значительным изменением образа жизни (соблюдение диеты в комплексе с физическими упражнениями). Однако, с учетом высокого риска развития инсульта на фоне сахарного диабета, целесообразно добавление к гипогликемической терапии препаратов, обладающих эндотелио- и церебропротекторным действием.

Ряд гипогликемических лекарственных средств, в частности агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4, по результатам исследований последних лет обладают способностью улучшать функциональное состояние эндотелия, а также снижать риск возникновения и тяжесть течения ишемического инсульта. Упомянутые защитные эффекты реализуются

благодаря связи рецепторов ГПП-1 с важнейшими внутриклеточными сигнальными путями, регулирующими активность eNOS, экспрессию молекул адгезии и процессы апоптоза. Кроме того, рецептор к ГПП-1 был обнаружен на нейронах и клетках микроглии, где также обладает способностью снижать экспрессию молекул адгезии и ингибировать апоптоз.

В настоящее время разрабатываются новые подходы к воздействию на систему инкретинов посредством стимуляции секреции ГПП-1 и ГИП. Одним из таких подходов является активация рецептора GPR119, расположенного на энтероэндокринных клетках кишечника и бета-клетках поджелудочной железы. Агонисты рецептора GPR119 позиционируются как пероральные гипогликемические препараты с двойным механизмом действия (повышение секреции инкретинов и инсулина) для лечения СД 2 типа в монотерапии, либо в комбинации с другими гипогликемическими препаратами.

С учётом высокого риска развития ишемического инсульта у пациентов с СД, а также предпосылок к наличию церебропротекторного потенциала, у средств, влияющих на систему инкретинов, не вызывает сомнения актуальность диссертационного исследования Бакулина Д.А., посвященного изучению церебропротекторного действия агониста рецептора GPR119 при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета.

Научная новизна исследования. Автором было изучено влияние лечебно-профилактического введения агониста рецептора GPR119 на течение нарушения мозгового кровообращения на фоне сахарного диабета.

В работе было выявлено, что агонист рецептора GPR119 – соединение ZB-16 значительно повышает базальную и стимулированную секрецию энтероэндокринного гормона ГПП-1, обладающего рядом протективных эффектов в отношении нейронов и клеток эндотелия сосудов.

Обнаружено, что лечебно-профилактическое введение агониста рецептора GPR119 животным с фокальной ишемией ГМ на фоне экспериментального СД значительно снижает размер инфаркта, уровень

неврологического дефицита, а также выраженность эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гемостаза. При этом лечебно-профилактическое введение метформина (препарата сравнения) незначительно снижало тяжесть течения ишемии головного мозга на фоне экспериментального СД, т.е. по церебропротекторному действию достоверно уступал агонисту рецептора GPR119.

Практическая значимость результатов работы. Проведенное автором исследование показывает, что средства с инкретиновой активностью помимо гипогликемического действия оказывают влияние на вазодилатирующую функцию эндотелия, параметры гемостаза, а также снижают размер инфаркта и выраженность неврологических повреждений.

На основании полученных результатов диссертантом обоснована возможность использования агонистов рецептора GPR119 в качестве церебропротекторной терапии при нарушении мозгового кровообращения на фоне сахарного диабета.

Совокупность полученных результатов, приведенных в диссертационном исследовании, позволяет автору предложить решение актуальной научной задачи: поиск и создание церебропротекторных препаратов для снижения тяжести течения ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы. В диссертационном исследовании автором использованы современные и соответствующие поставленным задачам методические приемы и оборудование, что дает основание для высокой оценки рецензируемой работы. Большой объем полученных данных и применение корректных методов статистического анализа несомненно повышают достоверность и значимость работы, и позволяет считать, что поставленные задачи решены полностью, а научные положения, выводы и рекомендации

диссертации являются обоснованными и логично протекают из проведенных исследований.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа написана по общепринятому плану на 146 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 3 главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и список литературы: 181 источник, из которых 89 отечественных и 92 зарубежных. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 33 рисунками.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования. Далее следует научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, сведения о публикациях основных результатов.

В обзоре литературы подробно представлены данные о механизмах влияния глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), вырабатываемого эндокринными клетками кишечника, на функционирование эндотелиальных клеток и нейронов, а также результаты исследований эндотелио- и нейропротекторного действия инкретиномиметиков.

Литературные данные подчеркивают большое количество плеiotропных эффектов, характерных для средств с инкретиновой активностью, что может быть полезным в условиях ишемии головного мозга или при нейродегенеративных заболеваниях.

Описывается новый подход к созданию средств гипогликемической активностью, который заключается в активации рецептора GPR119, расположенного на эндокринных клетках кишечника и поджелудочной железы. Описываются преимущества агонистов рецептора GPR119, которые способны повышать секрецию инкретинов и инсулина. Базируясь на этих данных, автор делает заключение об обоснованности проведения исследования по изучению церебропротекторного потенциала одного из селективных агонистов рецептора GPR119 при нарушении мозгового кровообращения на фоне сахарного диабета.

В разделе «Материалы и методы» описаны современные и адекватные методы изучения новых соединений с церебропротекторной и гипогликемической активностью. Подробно описываются используемые методы моделирования нарушения мозгового кровообращения и способы оценки выраженности психоневрологического дефицита, эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гемостаза. Для определения механизмов действия исследуемого соединения, в работе проводилось определение уровня ГПП-1 и инсулина при глюкозной нагрузке.

В третьей главе автором было показано наличие церебропротекторного действие агониста рецептора GPR119 на интактных животных в разных дозах. У животных с необратимой окклюзией общих сонных артерий, получавших исследуемое соединение, отмечалось сопоставимое с цитиколином снижение количества погибших и выраженность психоневрологического дефицита выживших животных.

В главе 4 автор описал влияние 4-х недельного введения агониста рецептора GPR119 животным с экспериментальным СД 2 типа на тяжесть течения фокальной ишемии головного мозга. Было показано уменьшение размера инфаркта и выраженности неврологического дефицита у животных, получавших соединение ZB-16 и госоглиптин, но не метформин.

В пятой главе представлены результаты оценки гипогликемической активности соединения ZB-16, где было показано выраженное гипогликемическое действие ZB-16 при курсовом введении, сопоставимое с таковым у метформина. При исследовании механизмов гипогликемического действия автор показал способность соединения ZB-16 повышать в 2 раза секрецию ГПП-1, а также значимо повышать секрецию инсулина при глюкозной нагрузке. В условиях ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета соединение ZB-16 и госоглиптин, в отличие от метформина, значимо улучшали функциональное состояние эндотелия и снижали выраженность нарушений в системе гемостаза.

В главе 6 автора проводит детальное обсуждении результатов проведено и обоснованное сопоставление полученных результатов с данными литературы за последние 5 лет. Церебропротективное действие соединения ZB-16 у животных с ишемией головного мозга на фоне диабета автор объясняет способностью агониста GPR119 повышать секрецию ГПП-1, который по литературным данным обладает нейро- и эндотелиотропным действием.

Выводы и практические рекомендации подтверждены полученными результатами, обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получен 1 патент на изобретение.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе у меня нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возникло несколько вопросов:

1. Почему церебропротекторное действие цитиколина изучалось на животных с экспериментальным сахарным диабетом, находившихся 28 дней без гипогликемической терапии?
2. Почему оценка нейропротекторных эффектов вещества ZB-16 и препаратов сравнения производилась в течение первых 2 суток после моделирования ишемии головного мозга?
3. Почему в качестве второго препарата сравнения использовался госоглиптин, который в настоящее время не применяется широко в клинической практике?

Данные вопросы носят уточняющий характер, призывают коллег к дискуссии по этой интересной работе, не умаляя ее достоинств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бакулина Дмитрия Александровича «Церебропротекторное действие агониста рецептора GPR119 при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне сахарного диабета»,

является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по поиску церебропротекторного препарата для снижения тяжести течения ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом на основе оригинального агониста рецептора GPR119.

По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Бакулин Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией
радиоизотопных методов исследований
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
доктор медицинских наук, профессор

Г.И. Ковалёв

Подпись д.м.н., профессора Г.И.Ковалёва заверяю.

Учёный секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова», канд. биол. наук



В.А. Крайнева

125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел. +7 (495) 601-21-57, +7 (499) 151-18-81
Адрес электронной почты:
zakusovpharm@mail.ru
kovalev@academpharm.ru

01 февраля 2017 г.

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования:

1. ГАМК-ергический компонент в механизме цереброваскулярного противоишемического эффекта докозагексаеновой кислоты / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., Ковалёв Г.И., Фирстова Ю.Ю., Безуглов В.В., Грецкая Н.М. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 1. – С. 16-20.
2. Различие в цереброваскулярных и противоишемических эффектах дофамина, докозагексаеноилдофамина и конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Топчян А.В., Хайлов Н.А., Курдюмов И.Н., Ковалёв Г.И., Зимин И.А., Фирстова Ю.Ю., Васильева Е.В., Грецкая Н.М., Безуглов В.В. // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 10. – С. 19-24.
3. Сравнение поведенческих и нейрорецепторных эффектов пантогама и бемитила при одно- и многократном введении мышам C57BL/6 и BALB/c. / Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Незнамов Г.Г., Ковалёв Г.И. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2015. – № 1. – С. 44-51.
4. Cerebrovascular and neuroprotective effects of adamantane derivative / Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Maslennikov D.V., Kovalev G.I., Zimin I.A., Pyatin B.M., Avdyunina N.I., Kukhtarova A.M., Khostikyan N.G., Meliksetyan V.S., Alikhanyan C.B., Mirzoyan N.R. // Biomed research international. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-8.
5. Влияние ноотропных препаратов на метаботропные глутаматные рецепторы мозга мышей BALB/c и C57BL/6. / Васильева Е.В., Золотарёв Ю.А., Ковалёв Г.И. // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30, № 2. – С. 135.
6. Влияние ноотропных средств на поведение мышей BALB/c и C57BL/6 в крестообразном лабиринте / Васильева Е.В., Салимов Р.М., Ковалёв Г.И. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 7. – С. 3-7.