

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

д-р мед. наук, профессор

Игорь Олегович Маринкин

Игорь Олегович Маринкин

«17» *марта* 2024 г.

17.03.2024 № *170-17/55*

На _____ от _____



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации Понькиной Дарьи Андреевны «Противодиабетическое действие бензилоксифенилпропановых производных изоборниламины и борнеола (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования.

Диссертационная работа Понькиной Дарьи Андреевны посвящена изучению антидиабетического действия бензилоксифенилпропановых производных изоборниламины и борнеола, являющихся потенциальными агонистами рецептора свободных жирных кислот-1 (FFAR1). Проблема поиска новых лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) крайне актуальна для современной фармакологии, поскольку темпы роста данного заболевания стремительно возрастают с каждым годом. Предполагается, что общее количество заболевших в 2030 году во всем мире составит примерно 643 миллиона человек. Несмотря на разнообразие классов сахароснижающих препаратов, зачастую сложно подобрать эффективную лекарственную терапию СД2 в связи с наличием у данных препаратов побочных эффектов, а также имеющих у пациентов осложнений СД2.

Одним из многообещающих направлений в этой области является создание противодиабетических препаратов, действующих на новые молекулярные мишени, в частности, рецептор FFA1. Агонисты FFAR1 связываются с соответствующим рецептором на β -клетках поджелудочной железы, что способствует секреции инсулина глюкозозависимым способом, не допуская развития гипогликемии. Дополнительный вклад в секрецию инсулина вносит активация FFAR1 экспрессируемых на энтероэндокринных клетках кишечника, что приводит к секреции инкретинов, усиливающих высвобождение инсулина.

За последнее время было найдено несколько агонистов FFAR1, которые достигли стадии клинических испытания. Однако в связи с токсическим действием на печень их дальнейшее исследование было прекращено. Тем не менее надежда создания новых эффективных и безопасных агонистов FFAR1 сохраняется. В дополнении к имеющемуся у агонистов FFAR1 гипогликемическому действию в нескольких доклинических исследованиях сообщалось о наличии у них гепатопротекторного действия. Следовательно, возможно создание агонистов FFAR1, обладающих мультифункциональным действием, что делает данную молекулярную мишень еще более перспективной для разработки нового класса противодиабетических препаратов.

Таким образом, диссертационная работа Понькиной Д.А., посвященная изучению противодиабетических свойства новых потенциальных агонистов FFAR1 – хлорида (1R,2R,4R)-N-(4-((4-(2-карбоксиэтил) фенокси) метил) бензил)-1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гептан-2-аммония (QS-528) и его структурных аналогов в эксперименте *in vivo* и *in vitro*, является своевременной и актуальной, направлена на решение фундаментальных задач современной фармакологии.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.

Диссертационное исследование Понькиной Д.А. «Противодиабетическое действие бензилоксифенилпропановых производных изоборниламина и борнеола (экспериментальное исследование)» обладает высокой степенью новизны полученных результатов. Автор впервые приводит данные, свидетельствующие о способности соединения QS-528 и его наиболее активного структурного аналога -

соединения (3-(4-(4-(((1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гептан-2-илокси) метил) бензилокси) фенил) пропановой кислоты) (QS-619) проявлять гепатопротекторное и гипогликемическое действие, соответственно, в 2-х экспериментальных моделях СД2.

Кроме этого, в эксперименте *in vitro* впервые было установлено, что соединение QS-619, аналогично своему структурному аналогу - QS-528, является агонистом FFAR1. Впервые было обнаружено, что оба соединения стимулируют секрецию инсулина и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), что доказывает их предполагаемый механизм действия.

В ходе выполнения диссертационной работы на модели токсического повреждения печени, вызванного тетрахлорметаном, было подтверждено гепатопротекторное действие QS-528, обнаруженное на моделях СД2.

При исследовании соединений QS-528 и QS-619 на клетках печени линии НерG2 впервые было показано, что QS-528 повышает жизнеспособность клеток, тогда как QS-619 – потребление клетками глюкозы и высвобождение лактата. Полученные данные подтверждают гипогликемическое действие QS-619 и гепатопротекторное действие QS-528.

Представленная работа по уровню проведения научно-исследовательских работ, адекватности использованных методических приемов, оригинальности подходов к решению задач и научной новизне полностью соответствует требованиям, предъявляемым к фундаментально-ориентированным исследованиям.

Обоснованность научных положений и выводов.

Высокая степень достоверности основных положений и выводов, представленных в диссертационной работе Понькиной Д.А., подтверждается большим объемом тщательно проанализированной и обобщенной отечественной и зарубежной литературы по теме, использованием достаточного количества экспериментального материала, современных методов исследования и корректной статистической обработки полученных данных. Выводы логически связаны с полученными результатами и соответствуют их сути.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Указанная область научных исследований соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), а именно пункту 3 – «Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*»; пункту 4 – «Исследование зависимости «структура-активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ»; пункту 5 – «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток»; пункту 6 – «Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека»; и пункту 7 – «Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность)».

Содержание и оформление диссертации

Диссертация Понькиной Д.А. представляет собой законченный научный труд, в котором полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования. Оформление диссертации в классическом стиле, соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждения), заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 41 рисунком.

Библиографические ссылки включают 169 источников, из которых 161 – публикации зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, приводит данные по разработанности темы, определяет цели и задачи исследования, описывает научную новизну и практическую значимость исследования, а также формулирует положения, выносимые на защиту. Поставленные задачи логично вытекают из цели исследования и полностью соответствуют названию диссертации.

В первой главе «Обзор литературы» автор дает подробное описание СД2, а именно этиологии, диагностики, патогенезу и лечению. Приводит информацию о новых молекулярных мишенях, в отношении которых активно ведется поиск новых противодиабетических препаратов, делая акцент на агонистах FFAR1. Следует отметить, что обзор литературы представлен большим количеством иностранных источников.

Во второй главе «Материалы и методы» автор описывает исследуемые соединения: соединение QS-528 и его структурные аналоги, используемые экспериментальные модели: животную и диет-индуцированную модели СД2, модифицированную модель токсического повреждения печени, вызванную тетрахлорметаном. Также, автор подробно характеризует методики определения концентрации инсулина и GIP методом ИФА. Отдельное внимание уделено описанию экспериментов *in vitro*, в которых определяли активность соединений по отношению к FFAR1, изучали способность соединений ингибировать фермент дипептидил-пептидазу-4 (DPP-4), а также проводили изучение соединений на клеточной культуре HepG2.

В третьей главе «Результаты и обсуждение» автор приводит результаты, полученные в ходе экспериментальных работ, описывает и проводит их сравнительный анализ, предоставляет обсуждение полученных результатов и делает краткое заключение для каждого раздела. Данные представлены в виде таблиц и рисунков.

В разделе «Заключение» Понькина Д.А. указала на решение всех задач диссертационной работы. Так, получены убедительные доказательства

гипогликемического действия соединения QS-619 и гепатопротекторного действия соединения QS-528 на экспериментальных моделях СД2. Доказано, что оба соединения действительно являются агонистами рецептора FFA1. Выявлено, что соединение QS-528 проявляет гепатопротекторное действие в модели токсического повреждения печени. Кроме того, в исследовании на клетках линии НерG2 автор обнаружил, что соединение QS-528 увеличивает выживаемость клеток, тогда как QS-619 в большей степени повышает потребление глюкозы и высвобождение лактата, при этом не влияя на жизнеспособность клеток. Это, в свою очередь, подтверждает гепатопротекторное действие соединения QS-528 и гипогликемическое действие соединения QS-619.

Диссертация завершается 5 выводами, которые основаны на полученных автором результатов исследования, и списком литературы.

Диссертация выполнена на достаточном количестве лабораторных животных, с использованием адекватных экспериментальных методов. Поставленные задачи полностью решены. Научные положения, выводы диссертации конкретны и логично вытекают из содержания работы. Заключение и выводы статистически обоснованы, сформулированы конкретно, соответствуют поставленным целям и задачам.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.

Научная значимость проведенного Понькиной Дарьей Андреевной экспериментального исследования высока, поскольку оно расширяет фундаментальные знания о фармакологических свойствах агонистов рецепторов FFA1 для дальнейшей разработки новых лекарственных препаратов этого класса.

Практическая ценность полученных результатов заключается в том, что на основании данной работы возможна разработка новых агонистов рецептора FFA1, проявляющих мультифункциональное действие, например, гипогликемическое и гепатопротекторное. Это позволит пациентам с СД2 не только контролировать концентрацию глюкозы в крови, но и улучшать течение сопутствующих осложнений СД2. Учитывая отсутствие в настоящее время агонистов рецептора FFA1 на фармакологическом рынке, сами соединения QS-528 и QS-619 можно

рассматривать как перспективные кандидаты для дальнейшего изучения их фармакологического действия.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты и выводы, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, могут быть использованы лабораториями фармакологического профиля для разработки новых агонистов рецептора FFA1, а также включены в курс лекционных и практических занятий по фармакологии, медицинской и фармацевтической химии. Полученные результаты могут лечь в основу создания нового класса лекарственных препаратов для лечения СД2.

Публикации.

По теме диссертации имеется 13 печатных работах, из которых 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования Web of Science и Scopus, и 10 тезисов в материалах российских и международных научных конференций.

Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Содержание автореферата Понкиной Дарьи Андреевны соответствует основным положениям диссертации, оформлено стандартно, содержит исчерпывающую и хорошо иллюстрированную информацию по основным позициям выполненного исследования. В нем обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, четко определены новизна и практическая значимость работы, изложены основные положения диссертационной работы. Представленные таблицы и рисунки облегчают восприятие результатов исследования. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

При изучении диссертации выявлены некоторые замечания и вопросы, которые следует обсудить на защите.

Вопросы:

1. На стр.6: «Наиболее изученными агонистами FFAR1 являются TAK-875 (Fasiglifam) (достиг 3 стадии клинических испытаний (КИ)), LY2881835 (достиг 1 стадии КИ), AMG 837 (достиг 1 стадии КИ) (рисунок 3). Однако их дальнейшее исследование было прекращено в связи с гепатотоксичностью.» Насколько правомочно позиционировать агонист FFAR1 соединение QS-528 в качестве гепатопротектора?
2. На стр.62 в таблице 7 показаны цифровые результаты изучения дозозависимого гипогликемического эффекта соединений QS-528 и QS-619, где показан их гипогликемический эффект. А гипогликемические эффекты вилдаглиптина в формате позитивного контроля различаются в группах 5 мг/кг и 10, 15 мг/кг, чего не должно быть. Как Вы объясните это обстоятельство.
3. Задача 2 предусматривает изучение противодиабетического действия QS-528 на генетической и диет-индуцированной модели СД2, а в соответствующем выводе 2 фиксируется только гепатопротекторное действие QS-528. Это неудачная формулировка или изменение задач по ходу исследования?

Замечания:

4. На стр.5 неудачная фраза «...уровень гликемии в крови.»
5. На стр. 16 неудачная фраза «К немодифицируемым факторам риска относят генетику, этническую принадлежность и возраст».

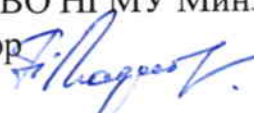
Заключение.

Диссертационная работа Понькиной Дарьи Андреевны «Противодиабетическое действие бензилоксифенилпропановых производных изоборниламины и борнеола (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по выявлению новых агонистов FFAR1 для лечения СД2, являющихся

бензилоксифенилпропановыми производными изоборнилами и борнеола, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии.

Таким образом, по актуальности, новизне, методическому уровню, объему и достоверности полученных результатов, научной и практической значимости диссертация Понькиной Д.А. соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.10.2023 г. № 1786), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация и отзыв заслушаны, обсуждены и одобрены на заседании кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, протокол № 7 от 25.03.2024 г.

Заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России доктор медицинских наук, профессор  Мадонов Павел Геннадьевич

Подпись д.м.н., профессора Мадонova П.Г. заверяю.
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор  Осипенко Марина Федоровна

« 14 » марта 2024 г.

Адрес: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
Телефон: +7(383) 222-32-04 E-mail: rector@ngmu.ru

