

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.215.02, СОЗДАННОГО НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25 апреля 2024 года № 10

О присуждении Понькиной Дарье Андреевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Противодиабетическое действие бензилоксифенилпропановых производных изоборниламина и борнеола (экспериментальное исследование)» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 15 января 2024 года (протокол заседания № 3) диссертационным советом 24.1.215.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д.10, совет утвержден приказом Минобрнауки России от 24.01.2017 № 18/нк с частичными изменениями по составу (приказы Минобрнауки России от 28.09.2017 № 943/нк, от 18.12.2018 № 344/нк, от 28.01.2021 № 24/нк, от 09.06.2021 № 573/нк).

Соискатель Понькина Дарья Андреевна, 5 января 1996 года рождения. В 2020 году соискатель окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Институт медицины и психологии В. Зельмана по специальности «Лечебное дело». В 2023 году окончила обучение в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук. Работает младшим научным сотрудником в лаборатории фармакологических исследований в Федеральном государственном бюджетном

учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории фармакологических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор биологических наук Хвостов Михаил Владимирович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория ингибиторов вирусных протеаз, заведующий лабораторией.

Официальные оппоненты:

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, директор института;

Иванов Владимир Владимирович – кандидат биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, доцент кафедры

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, в своем положительном отзыве, подписанном Мадоновым Павлом Геннадьевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, указала, что диссертационная работа Понькиной Дарьи Андреевны «Противодиабетическое действие бензилоксифенилпропановых производных изоборниламина 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 рецептора свободных жирных кислот-1 (FFAR1) для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), являющихся бензилоксифенилпропановыми производными изоборниламина и борнеола, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии. 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 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.10.2023 № 1786), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 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.

Общий объем публикаций – 2,4 п.л., личный вклад автора – 75%. В опубликованных работах изложены основные результаты экспериментальных исследований по изучению новых агонистов FFAR1, являющихся бензилоксифенилпропановыми производными изоборниламина и борнеола, обладающих противодиабетическим действием. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Kuranov, S. Bornyl Derivatives of p-(Benzyloxy)Phenylpropionic Acid: In Vivo Evaluation of Antidiabetic Activity / S. Kuranov, O. Luzina, M. Khvostov,

D. Baev, **D. Kuznetsova**, N. Zhukova, P. Vassiliev, A. Kochetkov, T. Tolstikova, N. Salakhutdinov // *Pharmaceuticals*. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. 404.

2. **Pon`kina, D.** Hepatoprotective Effect of a New FFAR1 Agonist-N-Alkylated Isobornylamine / **D. Pon`kina**, S. Kuranov, M. Khvostov, N. Zhukova, Y. Meshkova, M. Marenina, O. Luzina, T. Tolstikova, N. Salakhutdinov // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – P. 396.

3. **Pon`kina, Darya A.** Bornyl-Containing Derivatives of Benzyloxyphenylpropanoic Acid as FFAR1 Agonists: In Vitro and In Vivo Studies / **Darya A. Pon`kina**, Sergey O. Kuranov, Mariya K. Marenina, Yulia V. Meshkova, Nataliya A. Zhukova, Mikhail V. Khvostov, Olga A. Luzina, Tatiana G. Tolstikova and Nariman F. Salakhutdinov // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 1670.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

– от кандидата фармацевтических наук, доцента Саначёвой М.И., доцента кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

– от кандидата фармацевтических наук Шамаль Л.Л., доцента кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

– от доктора биологических наук Деева И.Е., старшего научного сотрудника лаборатории биомолекулярной ЯМР-спектроскопии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук;

– от доктора медицинских наук, профессора РАН Климонтова В.В., заместителя руководителя филиала по научной работе, заведующего лабораторией эндокринологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Все отзывы положительные, в них отмечаются актуальность, новизна исследования, научно-методический уровень и практическая значимость работы, критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их научным авторитетом, широкой известностью и достижениями в данной отрасли науки, их компетентностью для определения научной и практической ценности работы, наличием публикаций в рецензируемых научных изданиях по сходной защищаемой диссертации тематике, что подтверждено представленными сведениями об официальных оппонентах и ведущей организации.

Диссертационный совет отмечает, что: на основании выполненных соискателем исследований впервые на двух экспериментальных моделях сахарного диабета 2 типа было показано, что соединение – (3-(4-(4-(((1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гептан-2-илокси) метил) бензилокси) фенил) пропановая кислота) под шифром QS-619 проявляет гипогликемическое действие, тогда как соединение – хлорид (1R,2R,4R)-N-(4-((4-(2-карбоксиэтил) фенокси) метил) бензил)-1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гептан-2-аммония под шифром QS-528 обладает гепатопротекторным действием. Исследование соединения QS-528 на CCl₄-индуцированной модели гепатотоксичности подтвердило его гепатопротекторное действие, обнаруженное при метаболическом повреждении печени. При изучении механизма действия соединения QS-619 впервые было установлено, что оно является агонистом FFAR1 и наряду с соединением QS-528 стимулирует секрецию инсулина и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP). Впервые было показано, что QS-619 и QS-528 не ингибируют фермент дипептидилпептидазу-4, следовательно, повышение секреции GIP связано именно с активацией FFAR1. При исследовании QS-528 и QS-619 на клетках линии HepG2 впервые было показано, что QS-619 повышает потребление глюкозы и высвобождение лактата, тогда как QS-528 увеличивает выживаемость клеток.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: данные, полученные в ходе исследования соединения QS-528 и его структурных аналогов, позволяют дополнить фундаментальные знания о фармакологических свойствах агонистов FFAR1 для дальнейшей разработки новых лекарственных

препаратов этого класса, обладающих как гипогликемическим, так и гепатопротекторным действием.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: поскольку в настоящее время нет агонистов FFAR1, применяемых в клинической практике, соединения QS-528 и QS-619 можно рассматривать как перспективные кандидаты для дальнейшего изучения их фармакологического действия с последующим выходом на стадию клинических исследований. Материалы данной работы могут быть использованы при подготовке лекционных спецкурсов по фармакологии, медицинской и фармацевтической химии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: экспериментальное исследование, выполненное в рамках настоящей диссертационной работы, имеет высокий научно-методический уровень, проведено с использованием современных экспериментальных моделей, достаточного количества лабораторных животных и методов исследования, с применением высокоинформативных аналитических методов, в полной мере соответствующих задачам, поставленным соискателем. Высокий уровень достоверности результатов, полученных по итогам исследования, обосновывается наличием достаточного объема первичных экспериментальных данных, подвергнутых обработке с использованием адекватных статистических методов.

Личный вклад соискателя состоит в: анализе научной литературы, соответствующей тематике диссертации; непосредственном участии в разработке программы проведения фармакологических исследований, направленных на изучение противодиабетической активности исследуемых соединений, сборе первичных данных и их статистической обработке, интерпретации полученных результатов и формулировке выводов; апробации результатов исследования и подготовке научных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Понькина Дарья Андреевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию оптимальности реализованных подходов получения результатов, их доказательности и научной значимости.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

диссертационного совета

~~Algar~~

Жданов Вадим Вадимович

Ученый секретарь

диссертационного совета

Neey

Минакова Мария Юрьевна

Подписи Жданова В.В., Минаковой М.Ю. заверяю

Ученый секретарь

Томского НИИМЦ

[Handwritten signature]

Хитринская Ирина Юрьевна

25 апреля 2024 г.

