

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ярушкина Андрея Александровича "Видоспецифичный эффект производных 2,4,6-трифенилдиоксана-1,3 на конститутивный андростановый рецептор и гены глюконеогенеза", представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 (биохимия)

Из-за высокой распространенности диабета в мире продолжают поиски и изучение новых мишеней действия антидиабетических средств, а также исследуются механизмы их действия. Диссертационная работа Ярушкина А.А. направлена на поиск веществ, способных активировать конститутивный андростановый рецептор (CAR), роль которого в регуляции углеводного обмена была показана относительно недавно. Проблема изучения функций рецептора CAR заключается в отсутствии единого способа его активации, а большинство активаторов этого рецептора видоспецифичны и механизм их действия неизвестен. В данной диссертационной работе предпринята попытка синтезировать соединения с широкой межвидовой активностью по отношению к CAR и анализировалась способность этих веществ подавлять печеночный глюконеогенез. Лекарства, ингибиторы глюконеогенеза, зарекомендовали свою эффективность в терапии сахарного диабета второго типа, что говорит о несомненной актуальности данного исследования.

В работе непосредственно автором были синтезированы и проанализированы 6 соединений, производных 2,4,6-трифенилдиоксана-1,3 (сTPD). Активация CAR крыс и мышей оценивалась по индукции гена-мишени рецептора – цитохрома P450 подсемейства 2B. Только половина исследуемых соединений активировала рецептор как крыс, так и мышей. Анализ экспрессии генов и иммунопреципитация хроматина подтвердили, что данные соединения ингибируют транскрипцию генов глюконеогенеза *PEPCK* и *G6Pase* через активацию рецептора CAR. Хроническое введение двух соединений нормализовало не только повышенный уровень глюкозы в крови крыс, индуцированный высокожировой диетой, но и массу тела. Активируя рецептор CAR человека в животной модели, сTPD непосредственно не взаимодействуют с ним, что говорит о непрямой активации рецептора.

Автореферат полностью отражает суть проведенных исследований, а публикации автора позволяют сделать вывод, что диссертация является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором на высоком научном уровне. Полученные автором результаты достоверны, а выводы и выносимые на защиту положения обоснованы и соответствуют содержанию работы.

По своему содержанию работа имеет преимущественно фундаментальный характер, однако при дальнейшем развитии имеет хорошие перспективы на прикладные разработки лекарственных препаратов на основе активаторов рецептора CAR для коррекции повышенного уровня глюкозы в крови. Судя по автореферату, диссертационная работа Ярушкина А.А. полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

10.11.2014

Заведующий лабораторией «МРТ ТЕХНОЛОГИИ»
МТЦ СО РАН, д.м.н.

Тулупов А.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт «Международный томографический центр»
Сибирского отделения Российской академии наук
630090 г. Новосибирск, ул. Институтская, 3 А.
Тел./факс: +7 (383) 330-69-26
taa@tomo.nsc.ru

Подпись *Тулупова А.А.*
заверяю.
Зав. отделом кадров МТЦ СО РАН
Г.И. Ермакова
10.11.2014

