

## Отзыв

**Официального оппонента на диссертацию Р.А. Литвинова «Фармакотоксикологические свойства нового каппа-опиоидного агониста – производного бензимидазолов», представленной на соискание ученой 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 избранной темы.**

Наркотические анальгетики являются «золотым стандартом» терапии тяжелых соматических болевых синдромов, вызывая выраженную анальгезию. Вместе с тем, сопутствующие нежелательные эффекты, такие как угнетение дыхания, лекарственная зависимость, обстипация и др., существенно ограничивают клиническую значимость данного класса препаратов.

По данным фармакоэпидемиологического анализа доступность современных, более безопасных препаратов и лекарственных форм, особенно для терапии хронических болевых синдромов в онкологии и ревматологии, остается недостаточной.

Поиск эффективных и безопасных анальгетиков с улучшенным профилем респираторной и наркологической безопасности увенчался лишь частичным успехом, что отражено в создании препаратов, нашедших ограниченное применение в клинической практике подобно бупренорфину, буторфанолу и налбуфину, относящихся к группе парциальных агонистов и смешанных агонистов-антагонистов различных субпопуляций опиоидных рецепторов.

Современным направлением фармакологического дизайна лекарственных соединений с опиоидным механизмом действия являются исследования, связанные с повышением селективности каппа-рецепторного воздействия и уже более 30 лет каппа-опиоидный рецептор позиционируется как перспективная мишень для терапевтического противоболевого воздействия, что связано с минимизацией рисков развития опасных побочных эффектов морфиноподобных препаратов, некоторые из которых (респираторная депрессия) могут носить фатальный характер.

Однако, несмотря на высокую антиноцицептивную эффективность каппа-рецепторных агонистов, разработки, позволяющие получить каппа-селективные анальгетики, находятся в стадии развития, а препаратов аналогичного действия на Российском фармацевтическом рынке не существует. Это связано с собственными нежелательными эффектами (дисфория, седация, диуретическое действие) у большинства известных каппа-рецепторных лигандов. Однако известны и примеры разработки соединений с минимальным проявлением каппа-опосредованных нежелательных реакций.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Литвинова Р.А., посвященная изучению фармакологических и токсических свойств селективного каппа-рецепторного агониста соединения РУ-1205, представляется своевременной и актуальной.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций.**

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны. Впервые экспериментально подтверждено, что соединение РУ-1205, синтезированное в НИИ физической и органической химии Южного Федерального Университета, оказывает обезболивающее действие в широком диапазоне доз 0,001-100 мг/кг с максимально обезболивающим эффектом в дозе 1 мг/кг и превосходит по этому показателю препарат сравнения буторфанол в 1,8 раза. Впервые показано, что вещество РУ-1205 не вызывает наиболее опасных сопутствующих эффектов мю-опиоидной активации в условиях *in vivo* (респираторная депрессия, лекарственная зависимость, нарушение моторики ЖКТ), не проявляет первичной и вторичной стимульной активности, свойств провокатора дисфории и депрессогенного действия, характерных для селективных каппа рецепторных агонистов. Впервые представлены данные о том, что седативная активность соединения РУ-1205 проявляется в дозах, многократно превосходящих анальгетические, а также о том, что вещество оказывает диуретическое действие. Впервые получены данные о том, что соединение РУ-1205 в дозе 10 мг/кг подавляет фенаминовую гиперлокомоцию, 5-гидрокситриптофан-индуцированный гиперкинез и пикротоксин-индуцированные судороги и не влияет на эффекты ареколина, никотина, галоперидола, резерпина, апоморфина и L-ДОФА. Впервые установлено, что соединение РУ-1205 в диапазоне доз 0,1-50 мг/кг не оказывает нейротоксикологического действия, а в дозах выше 50 мг/кг вызывает неспецифическое угнетение ЦНС.

### **Основное содержание работы**

Компактный (20 страниц), но насыщенный по фактологии и содержательный обзор литературы (глава 1) построен на идее последовательного сопоставления изменения профилей фармакологической активности каппа-рецепторных лигандов в ряду повышения селективности: от первых известных препаратов, таких, как налорфин, до новейших веществ, проявляющих поливалентную активность в отношении рецептора и пострецепторных мессенджеров. Описаны изменения сопутствующих эффектов, происходящие на фоне изменения или модификации молекулярного фрейма лигандов. В обзоре литературы, на основе широкого анализа данных, высказываются предположения о возможных причинах несоответствия побочных эффектов некоторых представителей класса селективных каппа-рецепторных лигандов классическому профилю, в дальнейшем логически завершаемые в заключительной части диссертации. Хорошее впечатление оставляет рассмотрение эффектов отдельно взятых препаратов. Вполне убедительным выглядит обоснование выбора для собственного исследования соединения РУ-1205, синтезированного в НИИ физической и органической химии Южного Федерального Университета, и в предварительных работах показавшего хорошие результаты в отношении каппа-рецепторного профиля активности и обезболивающих свойств. В целом, обзор литературы свидетельствует о свободном владении автором имеющимися данными о молекулярных основах функционирования каппа-опиоидной системы и свойств многочисленных соединений, прошедших испытания на предмет их каппа-агонистической активности. Проанализированный автором экспериментальный материал и данные литературы являются убедительной основой и предпосылкой для постановки цели и задач собственного исследования.

В **главе 2** диссертант представляет сведения о материально-методологической базе работы. Приведенные методы являются информативными и соответствуют современным стандартам.

Диссертантом показано, что соединение РУ-1205 оказывает обезболивающее действие в диапазоне доз от минимально эффективных до субтоксических. Эти данные расширяют уже имеющуюся информацию об анальгетической эффективности соединения РУ-1205 и служат обоснованием для дальнейших исследований по оценке сопутствующих и нежелательных эффектов вещества. Подтверждающие результаты приведены в **главе 3** и детализируются в заключительной части работы, где автор резюмирует, что характер обезболивающей эффективности исследуемого соединения, отмечаемый при многократном повышении вводимых доз, присущ в большей мере для веществ, влияющих только на один тип опиоидных рецепторов. В качестве препарата сравнения обоснованно выбран буторфанол, неселективный агонист каппа-рецептора, под влиянием которого наблюдается классическая картина нивелирования анальгетического эффекта неизбирательных каппа-рецепторных агонистов в высоких дозах. Также установлено, что вещество РУ-1205 в 1,5 раза менее токсично, чем буторфанол, а терапевтический индекс выше показателя препарата сравнения в 16 раз.

В подтверждение данных о рецептор-селективности соединения РУ-1205, в **главе 4** приводятся результаты исследований рецепторного профиля тестируемого вещества методами *in vitro* и *in vivo*, с использованием представлений о тканеспецифичности и селективности действия антагонистов.

В **главе 5** диссертантом показано, что вещество РУ-1205, в отличие от буторфанола, не вызывает сопутствующих нежелательных эффектов мю-опиоидной активации в условиях *in vivo*: респираторно-депримирующего воздействия, развития привыкания к обезболивающему действию, аддикции и абстиненции, угнетения желудочно-кишечного транзита.

Таким образом, автор обоснованно заключает, что соединение РУ-1205 не проявляет нежелательных сопутствующих эффектов мю-опиоидной активации.

**Глава 6** диссертационной работы Р.А. Литвинова посвящена поиску и оценке эффектов соединения РУ-1205, сопутствующих каппа-рецепторной активации. Многочисленные исследования, направленные на разработку селективного каппа-опиоидного анальгетика, обладающего достаточной эффективностью и безопасностью, приостанавливались из-за невозможности устранения нежелательной психотропной активности потенциальных каппа-опиоидных препаратов. К числу подобных реакций относятся дисфория и седация. На пяти различных моделях (электрическая самостимуляция зон «награды» головного мозга, поведенческая реакция внутривенного самовведения, лекарственная дифференцировка, формирование условной реакции избегания места и форсированное неизбегаемое плавание) убедительно показано, что вещество РУ-1205 не проявляет первичной и вторичной стимульной активности, свойств провокаторов дисфории и депрессогенного действия, характерных для селективных каппа-рецепторных агонистов. Это позволяет предполагать, что в клинических испытаниях данного соединения, характерные для каппа-опиоидных агонистов депрессивно-дисфорические расстройства проявляться не будут. Несомненно, что механизмы подобной активности требуют более глубокого изучения. Также в главе 6 экспериментально

подтверждено, что седативная активность соединения РУ-1205 проявляется в дозах, многократно превосходящих анальгетические. Кроме того, показано, что в диапазоне доз 1-10 мг/кг соединение оказывает диуретическое действие, что присуще большинству каппа-рецепторных лигандов. Особенностью диуретического действия вещества РУ-1205 можно считать ее проявление диуреза при подкожном и ее отсутствие при пероральном пути введения. Заключение автора об отсутствии у вещества РУ-1205 характерных для каппа-рецепторных лигандов дисфории и выраженной седации являются обоснованными.

В главе 7 автор описывает, что тестируемое соединение в дозе 10 мг/кг подавляет фенаминовую гиперлокомоцию, 5-гидрокситриптофан-индуцированный гиперкинез и пикротоксин-индуцированные судороги, и не влияет на эффекты ареколина, никотина, резерпина галоперидола, апоморфина и L-ДОФА и делает обоснованный вывод, что подобный спектр активности является по своему профилю характерным для многих каппа-рецепторных лигандов, что подтверждается многочисленными данными литературы.

Вопросам нейротоксикологического действия вещества РУ-1205 посвящена глава 8. В которой приведены экспериментальные доказательства того, что вещество РУ-1205 не оказывает негативного воздействия на локомоторную и поисковую активность, нейрональную возбудимость и нервно-мышечную передачу, координацию и мышечный тонус, рефлекторную активность и вегетативные функции нервной системы в дозах, соответствующих максимально эффективному анальгетическому. Автор указывает, что доза, соответствовавшая проявлению нейротоксичности, составляла 50 мг/кг, в то время, как наибольшая обезболивающая эффективность вещества (тест «горячая пластина»), отмечалась в дозе 1 мг/кг.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов фармакологического исследования *in vitro* и *in vivo*, большим объемом экспериментального материала, современными методами статистической обработки, продуманным подходом к анализу полученных данных.

#### **Научно-практическая значимость.**

Диссертационная работа представляет интерес и для практической медицины, поскольку обосновывает целесообразность дальнейших исследований соединения РУ-1205 в качестве потенциального обезболивающего средства.

Существенный научно-практический интерес имеют полученные автором данные о том, что представитель структурно нового класса селективных каппа-опиоидных агонистов – соединение РУ-1205 – не проявляет в условиях *in vitro* и *in vivo* эффектов мю-опиоидной активации. В то же время подтвержден каппа-опиоидный механизм обезболивающей активности данного вещества и доказано отсутствие способности провоцировать каппа-опосредованные психоэмоциональные нарушения. Данный факт представляет особый фундаментально-прикладной интерес, что связано с профилем сопутствующих реакций вещества РУ-1205 в сравнении с большинством известных каппа-селективных лигандов. Также показано, что обезболивающее действие соединения может сопровождаться увеличением диуреза. Полученные данные позволяют рекомендовать продолжение синтеза и исследование замещенных имидазо[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола, как соединений с избирательной каппа-рецепторной агонистической активностью

### **Оформление диссертации.**

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста и состоит из введения, 9 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 306 отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 18 рисунками.

Основные результаты диссертации суммированы в 5 положениях, вынесенных на защиту и 6 выводах.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

По результатам исследований опубликовано 16 работ, из них 3 в журналах рецензируемых ВАК РФ.

Работа написана хорошим языком, легко читается. Таблицы и рисунки составлены таким образом, что существенно облегчают восприятие и понимание фактического материала.

**Практические рекомендации** отражают видение автором аспектов проблемы разработки новых соединений – каппа-рецепторных анальгетиков на основе собственных экспериментальных данных о представителе класса – соединении РУ-1205. Ввиду установленных в работе диссертанта фактов, указывающих на достаточно высокую безопасность тестируемого вещества, рекомендация о продолжении поиска новых представителей в структурном ряду производных бензимидазола выглядит обоснованной. Также необходимо отметить, что хорошие результаты доклинических испытаний вещества РУ-1205 могут быть основанием для реализации клинических исследований, а отсутствие сопутствующих психоэмоциональных расстройств – причиной для более широкого фундаментального анализа молекулярно-биологических механизмов действия тестируемого вещества.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, при ознакомлении с диссертацией возникло небольшое замечание и вопросы.

1. Используя фармакологические анализаторы фенамин, 5-гидрокситриптофан пикротоксин, автор делает заключение о том, что «соединение РУ-1205 оказывает значимое угнетающее воздействие на дофаминовую нейротрансмиссию мезолимбической и мезокортикальной системы, подавляет серотонинергическую нейротрансмиссию на уровне медиальной префронтальной коры, активирует ГАМК-ергическую нейротрансмиссию». Данные с использованием анализаторов, действительно, дают представление о том, что определенная система прямым или косвенным образом участвует в реализации эффекта вещества, однако, окончательные выводы о влиянии соединения на ту или иную нейромедиаторную систему можно сделать лишь на основании данных, полученных с использованием прямых нейрохимических методов.

2 Автор заключает, что «РУ-1205 не оказывает негативного воздействия на бессознательные реакции, нейрональную возбудимость и нервно-мышечную передачу». Возникает вопрос, каким образом оценивались эти эффекты и что означает термин «бессознательные реакции».

Заданный вопрос и замечание не умаляют достоинств выполненной работы и носят уточняющий характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Р.А. Литвинова «Фармакотоксикологические свойства нового каппа-опиоидного агониста – производного бензимидазолов», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как достижение в развитии фармакологии и клинической фармакологии. По актуальности темы, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертация Р.А. Литвинова «Фармакотоксикологические свойства нового каппа-опиоидного агониста – производного бензимидазолов» полностью соответствует современным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям Положением ВАК «О порядке присуждения учёных степеней» в редакции Постановления Правительства РФ от 20.06.2011 N 475, а её автор достоин присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Заведующая лабораторией психофармакологии  
ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова»  
доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ

Т.А. Воронина

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8  
E-mail: voroninata38@gmail.com  
Тел.: 84956012414

Подпись Т.А. Ворониной заверяю,  
Ученый секретарь ФГБНУ  
«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,  
Кандидат биологических наук

Крайнева В.А.

27 мая 2016.

### Основные работы (за последние 5 лет)

1. Сравнительное изучение дифференцировочных стимульных свойств антидепрессантов / Королев А.О., Калинина Т.С., Волкова А.В., Мокров Г.В., Кудряшов Н.В., Воронина Т.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. - Т. 77. - № 7. - С. 3-7.
2. Противовоспалительная и анальгетическая активности дипептида туг-рго и его аналогов / Емельянова Т.Г., Гузевых Л.С., Чуличков А.Л., Гузевых А.П., Воронина Т.А. // Академический журнал западной сибиря. 2014. - Т. 10. - № 4. - С88-89.
3. Влияние скополамина и ноотропного препарата фенотропила на рецепторы нейромедиаторов мозга крыс в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) / Фирстова Ю.Ю., Абаймов Д.А., Капица И.Г., Воронина Т.А., Ковалев Г.И. // Нейрохимия. 2011. - Т. 28. - № 2. - С. 130-141.