



РОССИЙСКАЯ  
ВОЕННО-  
МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА  
ФАРМАКОЛОГИИ



Санкт-Петербург, 194044, ул. Лебедева, д. 6  
E-mail: shabanov@mail.rcom.ru

Тел./факс: (812) 542-43-97

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора П.Д. Шабанова на диссертацию ЛИТВИНОВА Романа Александровича на тему: «Фармакотоксикологические свойства нового каппа-опиоидного агониста – производного бензимидазолов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность исследования

Опиоидные анальгетики представляют собой группу незаменимых средств с выраженным болеутоляющим действием. Имея многовековую историю использования, представители этой группы препаратов, прежде всего алкалоиды сока незрелых головок опийного мака (морфин, кодеин) и их аналоги, с полным основанием рассматриваются как средства выбора при сильном болевом синдроме, когда другие анальгетики не помогают, хотя и показаны. Для всех опиоидных агонистов характерно развитие психической и позже физической зависимости, в разной степени выраженное. В большинстве случаев этот нежелательный эффект опиоидных анальгетиков связывают с вовлечением мю-опиоидных рецепторов (MOP), поэтому анальгетики из группы агонистов/антагонистов (частичных агонистов) опиоидных рецепторов, активирующих каппа- и дельта-опиоидные рецепторы, но блокирующие мю-рецепторы, во многих случаях предпочтительны для использования, хотя не всегда они применимы, да их, собственно, не так много (налбуфин, буторфанол, налорфин). Это предполагает поиск и изучение новых эффективных опиоидных анальгетиков, не имеющих сродства к мю-опиоидным рецепторам. Именно этой проблеме и посвящена диссертационная работа Р.А. ЛИТВИНОВА, направленная на соответствующую разработку агонистов каппа-опиоидных рецепто-

ров из группы бензимидазолов, для которых не описана способность вызывать поведенческие элементы зависимости. По своей сути диссертация Р.А. ЛИТВИНОВА представляет собой фундаментальное исследование, направленное на решение важнейших фармакологических и практических медицинских задач. Следует также подчеркнуть, что в РФ таких исследований реально мало (Волгоград, Санкт-Петербург), а за рубежом это направление весьма активно развивается, следовательно, подобные исследования позволяют не только выровнять существующий диссонанс в реализации данной научно-практической концепции, но и в чем-то опередить зарубежных коллег.

Настоящая работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в Волгоградской государственном медицинском университете МЗ РФ, где традиционно уделяют много внимания изучению молекулярных механизмов различных физиологических и патологических состояний и способам их коррекции.

### **Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором**

Целью исследования диссертанта было изучение перехода фармакологических эффектов соединения РУ-1205, представляющего собой дигидрохлорид 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]-бензимидазола, в токсические, и появление побочных эффектов, характерных для высоких доз. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 5). Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных физиологических, фармакологических, токсикологических и наркологических методов исследования. Среди них методы оценки анальгетической активности на «горячей пластинке», первичных (самостимуляция мозга) и вторичных (реакция предпочтения места и лекарственная дифференцировка) подкрепляющих свойств, способности влиять на разные подтипы опиоидных рецепторов на изолированных органах (подвздошная кишка, семявыносящий проток), методы фармакологического и статистического анализа. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации.

Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. В частности, доказано, что соединение РУ-1205 в диапазоне доз 0,001-100 мг/кг оказывает анальгетическое действие с максимально обезболивающим эффектом в дозе 1 мг/кг и превосходит по этому показателю препарат сравнения буторфанол в 1,8 раза. В отличие от мю-опиодных агонистов, РУ-1205 не вызывает признаков мю-агонистической активности (развитие респираторной депрессии, толерантности к анальгетическому эффекту, физической зависимости, аддикции, нарушения моторики пищеварительного тракта). При этом РУ-1205 не проявляет аверсивных свойств, но вызывает диуретическое действие, присущее селективным каппа-опиоидным агонистам. Интересно отметить, что седация при введении РУ-1205 развивается в дозах, многократно превосходящих анальгетические. Для спектра РУ-1205 в дозе 10 мг/кг характерно подавление фенаминовой гиперлокомоции, гиперкинеза, вызванного 5-гидрокси-триптофаном, и пикротоксиновых судорог, то есть вовлечение рецепторов дофамина, серотонина и ГАМК. В работе доказано, что соединение РУ-1205 в диапазоне доз 0,1-50 мг/кг в многотестовом наблюдении по Ирвину не оказывает нейротоксического действия. В дозах 50 мг/кг и более соединение РУ-1205 вызывает неспецифическое угнетение ЦНС. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

#### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Представленный большой объем экспериментальных данных (опыты выполнены на 698 аутбредных половозрелых белых мышах, 132 нелинейных белых крысах и 15 кроликах Шиншилла), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

## **Научная новизна**

Диссертант описывает в работе оригинальные данные, что соединение РУ-1205 оказывает выраженное обезболивающее действие в широком диапазоне доз (от минимально эффективных до субтоксических). Установлено, что вещество РУ-1205 не вызывает сопутствующих нежелательных эффектов, обусловленных сродством к мю- и дельта-опиоидным рецепторам *in vivo* (респираторная депрессия, толерантность к анальгетическому эффекту, угнетение моторики ЖКТ). Важно отметить, что в условиях *in vivo* соединение РУ-1205 не проявляет первичных и вторичных подкрепляющих свойств, не провоцирует дисфорию и не обладает способностью вызывать депрессию ЦНС, что характерно для селективных агонистов каппа-опиоидных рецепторов. Также установлено, что вещество РУ-1205 оказывает диуретическое действие. Автором проведен фармакологический анализ взаимодействия вещества РУ-1205 с основными нейромедиаторными системами в широком диапазоне доз, от максимально эффективной анальгетической до субтоксической. Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной фармакологии и медико-биологической науки в целом.

## **Теоретическая и научно-практическая значимость**

Теоретическое значение диссертационной работы Р.А. ЛИТВИНОВА следует оценить как высокое, поскольку она изначально является фундаментальной по направленности. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов. В частности, в работе изучен оригинальный агонист каппа-опиоидных рецепторов – соединение РУ-1205, относящееся к производным бензимидазола, которое в условиях *in vitro* и *in vivo* не проявляет свойств активации мю- и дельта-опиоидных рецепторов. Многочисленными экспериментами автором подтвержден каппа-опиоидный механизм обезболивающей активности данного вещества и доказано отсутствие способности провоцировать каппа-опосредованные психоэмоциональные расстройства. Показано, что обезболивающее действие тестируемого соединения может сопровождаться увеличением диуреза. Полученные данные следует рассматри-

вать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для фармакологии, фармакохимии, клинической фармакологии и общемедицинской практики.

Результаты исследований Р.А. ЛИТВИНОВА могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Институте медико-биологических проблем РАН, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва), НИИИ военной медицины МО РФ (Москва, Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Федерального агентства научных организаций, Министерства сельского хозяйства и ветеринарной медицины.

### **Структура и оформление работы**

Работа изложена на 194 страницах машинописи, иллюстрирована 18 рисунками и 39 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение (7 стр.), обзор литературы (21 стр.), материалы и методы исследований (30 стр.), 6 глав исследований (77 стр.), заключение (17 стр.), выводы (2 стр.), практические рекомендации (1 стр.) и список использованной литературы (35 стр.). Литературный указатель содержит 306 ссылок (32 отечественных и 174 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

### **Статистика**

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Исползованные статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 16 работ, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и 13 работ в сборниках научных публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

## **Автореферат**

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

### **Выводы и практические рекомендации**

Диссертация содержит 6 выводов и 2 пункта практических рекомендаций. Все выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и некоторые спорные моменты, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В разделе, посвященном анализу взаимодействия РУ-1205 с нейромедиаторными системами мозга (стр.103-124 диссертации) приведены данные об антагонизме РУ-1205 с фенамином (10 мг/кг) по локомоторной активности, 5-гидрокситриптофаном (500 мг/кг) по гиперкинезу и пикротоксином (10 мг/кг) по судорогам. Автор делает вывод, что РУ-1205 в дозе 10 мг/кг «может оказывать значимое угнетающее воздействие на дофаминовую нейротрансмиссию мезолимбической и мезокортикальной системы» (стр. 123). Между тем, фенамин в дозе выше 4-5 мг/кг (в работе использовано 10 мг/кг) оказывает преимущественно стереотипное действие и, как правило, не вызывает избыточной локомоторной активности, максимум увеличивая ее вдвое. В основе этого лежит преимущественное высвобождение дофамина из пресинаптических депо, в меньшей степени норадреналина и серотонина. Но РУ-1205 не проявляет антагонизма с L-ДОФА 500 мг/кг, то есть, по сути, с дофамином, а также антагонизма с апоморфином 1 мг/кг, активирующим постсинаптические рецепторы дофамина. Более того, усиливает каталептогенное действие галоперидола, правда в дозе 100 мг/кг. Как объяснить эти факты с позиции угнете-

ния «дофаминовой нейротрансмиссии мезолимбической и мезокортикальной системы» и какое отношение имеет мезокортиколимбическая дофаминергическая (эмоциогенная) система мозга к моторным эффектам РУ-1205?

2. Каппа-опиоидные рецепторы, как и все опиоидные рецепторы, как известно, локализованы на пресинаптических окончаниях преимущественно моноаминергических нейронов. В то же время РУ-1205 в своем спектре действия имеет и ГАМК-ергический компонент, проявляя антагонизм с пикротоксином в тесте индуцированных нейротоксином судорог (раздел 7.10, стр. 120-121). Более того, они на 29% снижает и никотиновые судороги, хотя и в высокой дозе 100 мг/кг (стр.119-120). Автор не объясняет этих данных, допуская только влияние РУ-1205 «на ГАМК<sub>A</sub>/ионофор-рецепторный комплекс» (стр.151-152), но допускает аллостерическое взаимодействие бензимидазолов с рецептором ГАМК. Все же хотелось услышать хотя бы предположительное объяснение такой гетерогенности нейрхимических эффектов: от моноаминергических до ГАМК и холинергических. Это особенность данной группы препаратов или закономерность, характерная для каппа-опиоидных агонистов?

3. Имеются небольшие замечания по представлению материалов и оформлению диссертации, не избежал автор, как и все другие диссертанты, определенных повторов (см. например, заключение на стр.121-122 и обсуждение на стр.150-152), имеет место некоторая избыточность представления материала, встречаются не очень благозвучные с точки зрения русского языка сочетания по типу профессиональных жаргонизмов, например «5-гидрокситриптофан-индуцированный гиперкинез и пикротоксин-индуцированные судороги» (вывод 5), «отмечается общее угнетение психоневрологического статуса» (вывод 6, стр. 23 автореферата) и т.д.

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению. Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

## **Заключение**

Диссертация ЛИТВИНОВА Романа Александровича на тему: «Фармако-токсикологические свойства нового каппа-опиоидного агониста – производного бензимидазолов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в изучении вероятных нежелательных эффектов нового каппа-опиоидного агониста из группы производных бензимидазола, что имеет большое значение для фармакологии и медицины в целом. Работа полностью соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, ЛИТВИНОВ Роман Александрович, по своей эрудиции, научному и практическому опыту достоин присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии  
Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова,  
Главный фармаколог Минобороны РФ,  
доктор медицинских наук профессор

П.Д.Шабанов

«02» июня 2016 года

Шабанов Петр Дмитриевич  
тел. 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru

## **Основные работы (за последние 5 лет)**

1. Участие орексина в организации эмоционального и исследовательского поведения / Тиссен И.Ю., Виноградов П.М., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Боткин Е.А., Смирнов А.А., Потапкин А.М., Лавров Н.В., Шабанов П.Д. // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* - 2015.-Т. 13, № 51.- С. 168-169.
2. Нейромедиаторные и гормональные механизмы реализации подкрепляющих эффектов аддиктивных средств / Роик Р.О., Лебедев А.А., Морозов В.И., Якушина Н.Д., Шабанов П.Д. // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* - 2015.-Т. 13, № 51.-С. 144-147.
3. Участие нейропептида орексина а в механизмах подкрепления, активируемых психостимуляторами / Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Смирнов А.А., Тиссен И.Ю., Роик Р.О., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. // *Наркология.* 2015. - Т. 14. - № 2. - С. 12-18.
4. Анальгетическое действие тропалгина при термической боли у крыс с различным болевым порогом / Зарубина И.В., Федорова О.В., Шабанов П.Д. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015. - Т. 78. - № 8. – С. 7-9.