

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Ю.С. Полушин

«08» сентября 2017 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
на диссертацию Зенковой Елены Андреевны на тему: «Доклиническое исследование соединения Г-104 – ненаркотического анальгетика на основе производных изохинолина и гексановой кислоты», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01. - технология получения лекарств

Актуальность темы диссертационной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практики

Несмотря на значительные достижения фармакологии в последние десятилетия, лечение болевого синдрома остается сложной проблемой современной медицинской практики. Это утверждение относится не только к сильной боли, но и к боли умеренной интенсивности, которая тоже приносит страдания пациенту и приводит к нарушению функций органов и тканей. В большинстве случаев при болевом синдроме умеренной интенсивности врач может применить только ненаркотические анальгетики или синдром-специфические анальгетики. Безусловно, мировой фармацевтический рынок лекарственных препаратов включает широкий ассортимент ненаркотических анальгетиков. При этом, однако, имеющиеся на сегодня анальгетики далеко не всегда отвечают критериям высокой эффективности и безопасности. Поэтому поиск новых

соединений, обладающих выраженной анальгетической активностью в сочетании с низкой токсичностью, представляется весьма актуальным.

В настоящее время большой интерес представляют собой синтетические аналоги изохинолиновых алкалоидов, среди которых выявлены перспективные соединения, модулирующие активность дофамин-, серотонинергической систем, проявляющие антипролиферативные, обезболивающие и противовоспалительные свойства. Наличие у ряда производных изохинолинов высокой обезболивающей активности, а также данные о повышении эффективности и снижении специфической токсичности фармакологически активных соединений при введении в их структуру молекулы аминоксановой кислоты [Усанова А.А., 2015; Раснецов, Л. Д., 2012] послужили предпосылкой к проведению настоящего исследования.

В ФГБУН ИТХ УрО РАН были синтезированы новые соединения, представляющие собой производные изохинолина и аминоксановой кислоты, которые по предварительным оценкам имеют перспективную фармакологическую активность и низкую токсичность.

Данная работа является продолжением исследований эффективности данного класса соединений. Изучение соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил) аминоксановой кислоты проводилось в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» и было включено в план НИР ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Зенковой Елены Андреевны, посвященного углубленному доклиническому изучению анальгетической активности и безопасности одного из производных изохинолина и аминоксановой кислоты, соединения 6-(3,3-диметил-3,4-

дигидро-изохинолин-1-ил) аминокетоксановой кислоты (лабораторный шифр Г-104), не вызывает сомнений.

Адекватность использованных методов, достоверность результатов исследования, обоснованность основных научных положений и выводов

Работа выполнена на хорошем экспериментальном и методическом уровне. Достаточно большой объем экспериментальных исследований, проведенных на 300 крысах и 60 морских свинках, использование параллельной оценки эффектов веществ позитивного контроля, выбор общепризнанных методов экспериментальной оценки изучаемых эффектов и адекватных методов статистической обработки полученных данных не оставляют сомнений в достоверности представленных результатов.

Поставленные основные задачи исследования адекватны цели работы, заключение и выводы обоснованы, полностью соответствуют положениям, выносимым на защиту, и логично вытекают из результатов исследования.

Основное содержание диссертационной работы отражено в 7 печатных работах, в том числе 3-х статьях в рецензируемых журналах, включённых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации. Публикации в целом отражают основные результаты диссертационного исследования.

Результаты диссертационной работы неоднократно докладывались на российских и международных научных конференциях и известны широкому кругу специалистов.

Научная новизна проведенного исследования и полученных результатов и выводов

В диссертационном исследовании на стандартных моделях, оценивающих центральный и периферический компоненты регуляции болевой чувствительности, автором впервые показано выраженное анальгетическое действие соединения Г-104 (30 мг/кг), которое было сравнимо, а в ряде случаев превосходило обезболивающее действие Кеторолака (0,85 мг/кг - п/о) и Трамадола (4,29 мг/кг - п/о). При этом исследуемое соединение значительно превосходило указанные препараты сравнения по критерию безопасности. Так, автором впервые установлено, что соединение Г-104 не вызывает толерантности к обезболивающему эффекту, синдрома отмены и других признаков аддикции, угнетающего действия на центральную нервную систему, не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Впервые показано, что при кратковременном курсе приема соединение Г-104 не влияет на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и его моторику. Автором впервые продемонстрировано отсутствие симптомов острой токсичности соединения Г-104 как в отношении внутренних органов, так и в отношении картины крови в широком диапазоне доз, превышающих эффективные дозы на 2 порядка, что позволяет отнести данное соединение к V классу практически нетоксичных веществ (по классификации Hodg N., 1975) и IV классу опасности как малоопасное вещество согласно ГОСТ 12.1.007-76. Впервые проведено исследование фармакокинетики соединения Г-104 при пероральном пути введения, результаты которого дают основания для заключения о хорошей всасываемости и биодоступности соединения, но малом периоде полувыведения ($T_{1/2} = 1,9 [1,2-2,9]$ ч). Для коррекции короткой длительности полувыведения данного соединения автором впервые подобран оптимальный набор вспомогательных веществ, позволяющий в лекарственной форме капсулы пролонгировать его анальгетический эффект до 8 часов. Автором

рассчитана прогнозируемая эффективная доза для человека с целью передачи полученного лекарственного препарата в дальнейшие клинические исследования. Установлена стабильность разработанной лекарственной формы соединения Г-104 в естественных условиях в течение, как минимум, 2-х лет.

По результатам работы подана заявка на изобретение «6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил) аминоксановой кислоты и фармацевтическая композиция на ее основе, обладающие анальгетической активностью» (приоритетная справка №2016143500/15 от 03.11.2016 г.).

Научная и практическая значимость результатов исследования

Результаты проведенных в работе фармакологических и фармацевтических исследований углубляют и расширяют представления о фармакологической активности и фармакокинетике производных изохинолина и аминоксановой кислоты и их сочетаний с вспомогательными веществами. Выявленная у исследуемого производного изохинолина и аминоксановой кислоты, соединения Г-104 выраженная анальгетическая активность определяет перспективность исследования других соединений этого ряда на наличие болеутоляющих свойств. Доказанное отсутствие острой токсичности и способности вызывать побочные эффекты со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем нового биологически активного соединения Г-104 и разработанная капсулированная лекарственная форма препарата позволяют рекомендовать его для дальнейшего клинического изучения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты настоящего исследования позволяют рекомендовать соединение Г-

104 – 6-(3,3-диметил-3,4-дигидро-изохинолин-1-ил) аминогексановой кислоты для дальнейшего изучения с целью внедрения в медицинскую практику в качестве нового ненаркотического анальгетика.

Полученные в диссертационном исследовании данные и практические рекомендации целесообразно использовать при проведении дальнейших доклинических и клинических исследований соединения Г-104, а также доклинических исследований новых лекарственных средств с потенциальной болеутоляющей активностью.

Личный вклад автора

Автором лично проведены все этапы научно-практического исследования от обоснования цели и постановки задач до реализации и апробации полученных результатов, изложенных в работе. Вклад автора является определяющим в анализе и обсуждении полученных результатов в научных публикациях.

Структура и оформление работы

Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями ГОСТ РФ, изложена на 144 страницах машинописного текста.

Работа состоит из введения, обзора литературы, пяти глав исследований, заключения, общих выводов и списка литературы, включающего 208 источников, в том числе 120 иностранных, включает 53 таблицы, иллюстрирована 10 рисунками, содержит 3 приложения. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования и полностью соответствует разделам и положениям диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Диссертация соответствует п.4. «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма» и п. 5. «Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности фармакологических веществ – токсикологические исследования, включающие изучение токсичности потенциальных лекарственных препаратов и их готовых лекарственных форм в условиях острых и хронических экспериментов на животных» паспорта специальности 14.03.06. - фармакология, клиническая фармакология и п. 4. «Исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ» паспорта специальности - 14.04.01. -технология получения лекарств.

Замечания и вопросы

В ходе знакомства с диссертационным исследованием возникли следующие вопросы и замечания.

1. Почему исследования препарата на ulcerогенную активность опыты длились лишь 4 суток? На наш взгляд, при столь коротком курсе приема и достаточно скромной выборке (по 8 животных на каждую дозу) говорить о полной безопасности препарата для слизистой желудка преждевременно.

2. Исследование фармакодинамики соединения Г-104 убедительно показало наличие серотонинергических механизмов действия. Но на наш взгляд пока рано делать заключение об отсутствии других механизмов у исследуемого препарата. Так, отсутствие влияния галоперидола на эффекты препарата Г-104 не исключает полностью наличие дофаминергического влияния.

Указанные вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не влияют на в целом благоприятное впечатление о диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Зенковой Елены Андреевны на тему: «Доклиническое исследование соединения Г-104 – ненаркотического анальгетика на основе производных изохинолина и гексановой кислоты», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01. - технология получения лекарств является законченной научно-квалифицированной работой, содержащей решение задачи, имеющей значение как для развития фармакологии и клинической фармакологии – внедрение в клиническую практику нового оригинального нестероидного болеутоляющего средства, так и для технологии лекарственных средств.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология,

клиническая фармакология и 14.04.01. - технология получения лекарств.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 1 от 31 августа 2017 года.

Заведующий кафедрой фармакологии

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова,

д.м.н., профессор

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, info@1spbgmu.ru,

телефон: 3387023



Публикации близкие по теме диссертационного исследования

1. Пчелинцев М.В. Влияние административного регулирования медицинского применения наркотических анальгетиков на практику их использования / Пчелинцев М.В., Баранова М.И., Звартау Э.Э. // лекарственное обеспечение и фармакоэкономика. 2012. №2. С.74-84.

2. Амелин А.В. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия: руководство для врачей / Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. // 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2014. 256с.
3. Шекунова Е.В. Сравнительный анализ двух экспериментальных моделей хронического артрита у крыс / Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. // экспериментальная и клиническая фармакология. 2016.Т.79№10 С.22-29.
4. Belozertseva I. Optical isomers of phenibut inhibit [H3]-Gabapentin binding in vitro and show activity in animal models of chronic pain / Belozertseva I., J. Nagel, B. Valastro, L.Franke, W. Danysz // Pharmacological reports. 2016, 68: 550-554.

Соколов А.Ю. Возможный нейрофизиологический механизм реализации антицефалгического эффекта периферической нейростимуляции / Соколов А.Ю., Любашина О.А., Пантелеев С.С., Бабаян Л.Э., Самулышко Ю.С., Амелин А.В. // Российский журнал боли. 2017. Т1. №52. С.4-5.