

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
Директор ФГБУ "НИИ фармакологии  
имени В.В.Закусова" РАМН

Академик С.Б.Середенин

«29 » июля 2014 г.

### **ОТЗЫВ**

ведущей организации – ФГБУ "НИИ фармакологии имени В.В.Закусова" РАМН на диссертацию Штарёвой Дарьи Михайловны «Обезболивающие свойства конденсированного производного бензимидазола», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

#### **Актуальность темы диссертационного исследования.**

Разработка новых анальгетических средств, позволяющих повысить эффективность и безопасность обезболивающей терапии, имеет большое социально-экономическое значение. В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений исследований является поиск обезболивающих средств среди селективных агонистов каппа-опиоидных рецепторов, которые проявляют выраженную антиноцицептивную активность и не

вызывают респираторной депрессии, явлений физической, психической зависимости и поэтому могут рассматриваться как обезболивающие средства без нежелательных эффектов. На сегодняшний день на Российском фармацевтическом рынке отсутствуют препараты, селективно действующие на опиоидные рецепторы. Таким образом, актуальность диссертационной работы Д.М. Штарёвой, посвященной изучению обезболивающих эффектов, механизма действия и общих фармакологических свойств нового конденсированного производного бензимидазола (соединение под шифром РУ-1205), механизм действия которого определяется влиянием на каппа-опиоидные рецепторы, не вызывает сомнений.

Работа выполнена в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» в рамках госконтракта № 11411.1008700.13.090 от 13.09.2011 по теме «Доклинические исследования лекарственного средства с каппа-опиоидной агонистической активностью на основе производного имидазобензимидазола».

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.**

Результаты диссертационной работы Д.М. Штарёвой, сформулированные в работе выводы и рекомендации, содержат высокую степень научной новизны. В работе впервые выполнено изучение анальгетической активности соединения РУ-1205 с каппа-агонистической активностью на супраспинальном, спинальном и периферическом уровнях организации болевой чувствительности, определено влияние на каппа- и отсутствие влияния на мю-опиоидные рецепторы, с использованием стандартных методов, согласно «Методическим рекомендациям по изучению анальгетической активности лекарственных средств», изложенных в

«Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012г.).

Для подтверждения опиоидного и каппа-опиоидного механизма анальгетической активности соединения РУ-1205 были проведены исследования с неселективным антагонистом опиоидных рецепторов – налоксоном и селективным антагонистом каппа-опиоидных рецепторов – норбиналторфимином.

Автором впервые исследовано влияние соединения РУ-1205 на основные нейромедиаторные системы мозга и определены величины ЛД<sub>50</sub> субстанции и лекарственных форм, исследованы общие фармакологические свойства, синдром отмены при хроническом введении, изучена обезболивающая активность соединения РУ-1205 в твердой и инъекционной лекарственных формах, исследована зависимость фармакодинамических свойств от фармакокинетики соединения РУ-1205.

Впервые показано, что соединение РУ-1205 оказывает выраженную антиноцицептивную активность на различных уровнях организации болевой чувствительности и представлены доказательные данные, что тестируемое вещество по механизму действия является агонистом каппа-опиоидных рецепторов и не влияет на мю-рецепторы, а анальгетический эффект блокируется селективным антагонистом каппа-опиоидных рецепторов - норбиналторфимином. Впервые исследован спектр нейротропной активности соединения РУ-1205 и его общефармакологические свойства. Установлено, что после хронического введения исследуемое соединение не вызывает признаков синдрома отмены при провокации налоксоном.

### **Научная и практическая значимость исследования.**

Полученные результаты о влиянии соединения РУ-1205 на болевую чувствительность на различных уровнях организации боли, позволяют предположить возможность его применения в качестве потенциального анальгетика при болевых синдромах различного генеза. Изучение механизма

действия RU-1205 свидетельствуют о его преимущественном влиянии на каппа-опиоидные рецепторы.

Система методических подходов к изучению анальгетической активности новых веществ применяется при проведении исследований в НИИ фармакологии при ВолгГМУ, на кафедре фармакологии, кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, кафедрах фармакологии НИУ «БелГУ» и Пятигорского медико-фармацевтического института.

Результаты работы включены в лекционный материал для студентов лечебного, педиатрического, фармацевтического факультетов, слушателей факультета усовершенствования врачей и провизоров на кафедрах фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института, НИУ «Белгородский государственный медицинский университет».

Материалы работы входят в регистрационное досье на лекарственное средство, проявляющее анальгетический эффект без наркотического потенциала и обладающее каппа-опиоидной агонистической активностью.

#### **Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации. Степень достоверности результатов.**

В диссертационной работе Д.М. Штарёвой использованы современные высокоинформативные методические подходы изучения анальгетической активности, механизма обезболивающего действия и фармакологических свойств нового конденсированного производного бензимидазола. Полученные данные продемонстрированы на большом количестве экспериментальных моделей. В работе используются современные методы, рекомендованные в Методических рекомендациях по изучению анальгетической активности лекарственных средств», изложенных в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012г.). Обработка результатов экспериментального

исследования проведена с использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 23 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы (1 глава), материалов и методов (2 глава), экспериментальных исследований (3-7 глава), обсуждения результатов (8 глава), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 32 отечественных и 201 зарубежных источников.

Введение содержит обоснование актуальности темы диссертационного исследования, четкие цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы, положения выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, связь темы работы с проблемным планом фармацевтических наук, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора.

В диссертации автором проведён подробный анализ отечественной и зарубежной литературы по изучению молекулярной структуры, распространению, основных функций и вовлечения в физиологические процессы каппа-опиоидных рецепторов, а также известных селективных и неселективных агонистов и антагонистов каппа-опиоидных рецепторов. Описаны и проиллюстрированы результаты изучения обезболивающей активности, механизма действия, зависимости фармакодинамических свойств от фармакокинетики соединения РУ-1205. Изучено влияние РУ-1205 на нейромедиаторные системы мозга и его общефармакологические свойства. Определены величины ЛД<sub>50</sub> субстанции и лекарственных форм соединения РУ-1205, которые позволяют отнести их к классу малотоксичных соединений (по И.В. Саноцкому и И.В. Березовской). Доказано, что вещество РУ-1205 после хронического введения при провокации налоксоном не вызывает признаков синдрома отмены. Установлено, что исследуемое соединение в твердой (гранулят таблеток) и инъекционной (лиофилизат) лекарственных

формах проявляет статистически значимую анальгетическую активность, равную по величине ЭД<sub>50</sub> и продолжительности действия субстанции вещества РУ-1205. В полном объеме обсуждаются полученные результаты, анализируется механизм анальгетического действия соединения РУ-1205.

Диссертация завершается 7 выводами, основанными на полученных данных и результатах их анализа.

Автореферат полно и лаконично отражает основное содержание диссертации.

Высокая степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Д.М. Штарёвой определяется большим количеством экспериментов, изучаемых групп, а также использованием современных методов статистического анализа.

Основные результаты диссертации опубликованы в 16 печатных работах, в числе которых 2 работы в ведущих рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК РФ.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Дарьи Михайловны Штарёвой «Обезболивающие свойства конденсированного производного бензимидазола», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является законченной научно–квалификационной работой и содержит новое решение задачи – создания нового, отечественного обезболивающего препарата на основе оригинального конденсированного производного бензимидазола, имеющей большое значение для фармакологии и клинической фармакологии и практического здравоохранения в целом. По

актуальности, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует критериям «Положения о порядке присуждении ученых степеней...» (Постановление Правительства РФ от 24.09. 2013 г, №842), которым должна отвечать диссертация на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель – Д.М. Штарёва достойна присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на заседании лаборатории психофармакологии ФБГУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН 28.07.2014 г, протокол № 7.

Зав. лабораторией психофармакологии  
ФБГУ «НИИ фармакологии  
имени В.В.Закусова» РАМН,  
з.д.н., д.м.н., профессор

Т.А. Воронина

Специальность, по которой защищена докторская диссертация  
Т.А.Ворониной: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,  
Адрес. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8, тел. +7 (495) 601-24-14,  
e-mail - tavoronina@comtv.ru

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

Крайнева В.А.