

Отзыв

официального оппонента профессора Резникова К.М. о диссертации Штарёвой Дарьи Михайловны «Обезболивающие свойства конденсированного производного бензимидазола», представленной 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

Анальгетики – средства для устранения чувства боли имеют большое значение, прежде всего, в предотвращении болевого шока и снижения боли при злокачественных опухолях. С этой целью используются наркотические анальгетики, которые помимо своего мощного обезболивающего действия вызывают нежелательные реакции ЦНС, дыхания, желудочно-кишечного тракта и т.д. При повторном введении их эффективность снижается, появляется психическая и физическая зависимость. Эти нежелательные эффекты в основном обусловлены влиянием на мю-опиоидные рецепторы. Следовательно, приоритетными могут быть разработки связанные с созданием средств избирательно действующими на каппа-опиоидные рецепторы. В этом направлении известны научные исследования Гречко О.Ю. (2007-2014 и др.) и Елисеевой Н.В. (2010, 2011 и др.) выполненные под руководством академика РАН А.А. Спасова. Эти работы заложили основу создания нового класса анальгетиков среди производных бензимидазола, что является разработкой актуальной научной проблемы фармакологии: поиск эффективного и безопасного обезболивающего средства. Важным и весьма необходимым фрагментом решения этой проблемы является диссертационная работа Д.М. Штарёвой, направленная на разработку нового каппа-селективного анальгетика, не вызывающего побочных эффектов, характерных для опиоидных анальгетиков. Диссертационное исследование входит в план НИР Волгоградского медицинского университета.

Научная новизна исследования

Для достижения цели исследования автором проведено поэтапное (*in silico*, *in vitro* и *in vivo*) изучение одного из производных бензимидазола по поиску доказательств его анальгетических свойств и механизмов их формирования. Автором показана ранее неизвестная способность соединения РУ-1205 оказывать выраженное антиноцицептивное действие на супраспинальном, спинальном и периферическом уровнях проведения болевой чувствительности и доказана перспективность создания новых селективных агонистов каппа-опиоидных рецепторов для устранения боли.

Впервые установлено, что реализация анальгетического эффекта этого соединения связана с его агонистическим взаимодействием с каппа-опиоидными рецепторами. Приоритетными являются материалы по раскрытию нейротропных и общепармакологических свойств исследуемого соединения. Важный научный факт - отсутствие признаков синдрома отмены после хронического введения РУ-1205 при провокации налоксоном позитивно отличает его фармакологические свойства от существующих опиоидов.

Достоинством является то, что разработанные твердая и инъекционная лекарственные формы на основе исследуемого соединения оказывают обезболивающее действие равное по величине субстанции данного вещества.

На основании анализа новизны исследования можно считать, что соискателем предложена новая научная идея – разработка на основе производного бензимидазола (лаб. шифр РУ 1205) эффективного и безопасного препарата с каппа-опиоидной агонистической активностью, дополняющая научную концепцию о путях поиска наркотических анальгетиков.

Научно-практическая значимость исследования

Диссертантом разработан алгоритм поиска доказательств фармакологической активности и механизмов анальгезирующего действия

среди синтезированных соединений, который может быть использован в других фармакологических лабораториях. Представленные материалы являются хорошей основой для клинической апробации разработанного средства, после проведения хронических экспериментов. Материалы диссертационной работы входят в регистрационное досье на лекарственное средство с каппа-опиоидной агонистической активностью, без наркотического потенциала, проявляющего анальгетический эффект.

Полученные данные подтверждают новое перспективное направление поиска и создания эффективных лекарственных препаратов для устранения боли. Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в некоторых разделах учебного процесса кафедр фармакологии и анестезиологии. Данные о фармакологической активности каппа-опиоидных агонистов уже включены в лекционные курсы на кафедре фармакологии, кафедре фармакологии и биофармации ФУВ, кафедре фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета, на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Эксперименты проведены на достаточном количестве лабораторных животных 3- видов с соблюдением принципов гуманного отношения к животным и правил их содержания. Грамотная рандомизация животных, рациональное распределение их по группам позволили получить воспроизводимые результаты. Современные методы оценки фармакологических эффектов реализовано на сертифицированном оборудовании. В диссертационной работе представлены цифровые материалы в таблицах и графиках, явившихся основой для сопоставительного анализа и формулировки основных положений научного исследования. Стандартное получение цифровых данных дало возможность

использовать для анализа проверяемые данные, которые можно сравнивать с результатами других исследователей. Достоверность выводов не вызывает сомнения, поскольку представленные материалы обработаны с применением современных статистических методик и грамотно обобщены.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация на изложена 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 23 рисунками. Научная работа написана по стандартному плану, включающему традиционные разделы: введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», 5 глав собственных исследований, обсуждение результатов (глава 8), выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 32 отечественных и 201 зарубежных источников.

Диссертация охватывает основные вопросы цели исследования, а критерий внутреннего единства подтверждается последовательностью изложения полученных материалов, непротиворечивыми научными фактами и тесной взаимосвязью с ними выводов.

Введение содержит аргументированное обоснование актуальности работы, с выделением основных ее направлений и вытекающие из этого цель и задачи исследования; приведены данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы, изложена методология и методы исследования; представлены данные по внедрению результатов исследования, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, сформулированы положения выносимые на защиту.

Обзор литературы содержит тщательно отобранные данные исследований по рассматриваемой тематике. Он даёт полную характеристику современного состояния разрабатываемой автором проблемы, а также выявляет малоизученные аспекты поиска безопасных и эффективных анальгетиков. Автор демонстрирует свои знания о строении опиоидной системы, различных видах опиоидных рецепторов, а также даёт анализ известных на

сегодняшний день лигандов селективных и неселективных агонистов и антагонистов каппа-опиоидных рецепторов, что позволило обосновать поиск селективных агонистов каппа-опиоидных рецепторов.

Во 2-й главе диссертации проведено описание материалов и методов исследования, включая характеристику используемых соединений, экспериментальных животных, документов и стандартов, а также методов изучения анальгетической активности. Представлены методы изучения механизма действия, оценки нейрохимического спектра действия, острой токсичности, синдрома отмены и общепармакологической активности одного из производных бензимидазола. В работе соблюдены все этические требования. При анализе материалов этой главы возник вопрос: Какая часть исследований “*in silico*” проведена автором диссертации и какие при этом компьютерные программы использовались?

Материалы 3-й главы характеризуют результаты экспериментальных данных по изучению анальгетической активности соединения РУ-1205 на различных моделях ноцицептивных реакций. Установлено, что исследуемое вещество оказывает наиболее выраженное обезболивающее действие на центральных моделях боли и превосходит по показателям ЭД₅₀ препарат позитивного контроля буторфанол тартрат. В этой связи возник вопрос: Как соблюдалась эквимолярность используемых соединений и препаратов?

Важные результаты по изучению механизма анальгетической активности соединения РУ-1205 представлены в 4-й главе, где использовались неселективный антагонист опиоидных рецепторов – налоксон и селективный антагонист каппа-опиоидных рецепторов – норбиналторфимин. Полученные результаты убедительно доказали его агонистическое влияние на каппа-опиоидные рецепторы и отсутствие влияния на мю-рецепторы.

В 5-й главе приведены данные о спектре нейротропной активности тестируемого вещества: соединение РУ-1205 в дозе 1 мг/кг не влияет на эффекты галоперидола, апоморфина, никотина, ареколина, клофелина,

резерпина, L-ДОФА и 5-гидрокситриптофана, снижает фенаминовую гиперактивность мышц и число судорожных приступов, вызванных пикротоксином и бикикуллином.

Шестая глава посвящена исследованию острой токсичности соединения РУ-1205 в виде субстанции, гранулята таблеток и лиофилизата, наличия синдрома отмены и общефармакологических свойств. Автором выявлено, что это соединение используемое в виде субстанции, гранулята таблеток и лиофилизата относится к классу малотоксичных веществ, а при введении в дозах до 25 мг/кг не вызывает изменений функционального состояния вегетативной нервной системы и эмоционального статуса экспериментальных животных, при хроническом введении не вызывает признаков синдрома отмены при провокации налоксоном.

Автор приводит данные по изучению обезболивающих свойств соединения РУ-1205 в твердой и инъекционной лекарственных формах в 7-й главе, на основании которых считает, что гранулят таблеток и лиофилизат изучаемого соединения проявляют анальгетическую активность равную субстанции исследуемого вещества.

В последней главе автором проведено детальное обсуждение основных положений диссертации, где он подробно анализирует полученные результаты, сопоставляя их с материалами других исследователей. Все основные положения хорошо аргументированы и дают основание рассматривать вещество РУ-1205, в качестве основы для создания эффективного и безопасного анальгетика.

В работе представлены приоритетные материалы, позволившие сделать полностью аргументированные выводы, из которых 1-й и 3-й можно было укоротить, убрав детализацию некоторых доказательств.

Оформление и научное содержание диссертации не вызывают принципиальных замечаний, в ней имеется незначительное количество неточностей, а в качестве пожелания можно указать на необходимость более чётких формулировок в примечаниях к рис. 4.2; 4.5; 4.6 и 4,7.

Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями, в него включены все основные положения диссертации. Материалы диссертации опубликованы в виде 16 печатных работ и доложены на научных конференциях. Цель, поставленная в диссертации, достигнута, поэтому данное исследование можно считать завершённым. Автор владеет методами фармакологического исследования, умеет логически излагать своё мнение по полученным данным, наглядно представлять экспериментальные материалы, умело сопоставлять полученные результаты и делать аргументированные выводы. Это свидетельствует о том, что диссертант овладел научным методом и может самостоятельно решать конкретные научные задачи в области фармакологии.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако при анализе работы возникли следующие вопросы: 1. Согласно выводам диссертационной работы исследуемое соединение РУ-1205 оказывает агонистическое влияние на каппа-опиоидные рецепторы, а также способно снижать фенаминовую гиперактивность мышей и число судорожных приступов, вызванных пикротоксином и бикикуллином. Каков основной механизм действия данного соединения? 2. Каковы нежелательные эффекты, возникающие при введении РУ 1205? В порядке обсуждения выскажите, пожалуйста, Ваше мнение о возможности изменения эффективности изученного соединения в условиях наркоза.

Заключение

Диссертационная работа Штарёвой Дарьи Михайловны «Обезболивающие свойства конденсированного производного бензимидазола», является завершённым, самостоятельно выполненным, научным трудом, в котором содержатся материалы, совокупность которых можно считать решением актуальной научной задачи: разработка эффективных и безопасных анальгетиков, имеющей важное значение для развития соответствующего раздела фармакологии. По актуальности,

объёму материала, новизне результатов, научной и практической значимости она полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 –фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко
З.д.н. РФ, д.м.н., профессор

К.М. Резников

Подпись проф. Резникова К.М. удостоверяю

Начальник УК ВГМА

С.И. Скорынин

Адрес 349036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10, ВГМА, каф. фармакологии

Тел.: 8(473) 253-10-65

E-Mail: VRKMF@yandex.ru