

Отзыв

официального оппонента на 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 темы. Рецензируемая работа посвящена важному разделу современной фармакологии – созданию новых высокоэффективных обезболивающих средств, лишенных нежелательных побочных эффектов, характерных для неселективных опиоидных анальгетиков. Основными проблемами применения опиоидных анальгетиков являются такие явления как респираторная депрессия, толерантность к обезболивающему действию и развитие наркотической зависимости. Многочисленные литературные данные позволяют заключить, что агонисты каппа-опиоидных рецепторов являются привлекательной группой для создания новых эффективных лекарственных препаратов без побочных эффектов для купирования сильных болевых синдромов различного происхождения.

В связи с этим работа Д.М. Штарёвой по изучению обезболивающих свойств нового конденсированного производного бензимидазола является весьма актуальной.

Новизна исследования заключается в том, что впервые был определен обезболивающий эффект соединения РУ-1205 на экспериментальных моделях алгезии, а также методами *in silico*, *in vitro* и *in vivo* установлен механизм анальгетического действия и подтвержден в тестах с селективным антагонистом каппа-опиоидных рецепторов – норбиналторфимином. Показано влияние нового производного бензимидазола на сновные нейромедиаторные системы мозга, установлено, что РУ-1205 не вызывает

признаков синдрома отмены при провокации налоксоном. Изучены общепармакологические свойства соединения РУ-1205 по Ирвину и определены значения острой токсичности данного вещества в виде субстанции, гранулята таблеток и лиофилизата.

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что новое соединение под лабораторным шифром РУ-1205 оказывает выраженное обезболивающее действие, не вызывает признаков синдрома отмены при хроническом введении, а также твердая и инъекционная лекарственные формы нового каппа-опиоидного анальгетика оказывают обезболивающее действие равное по величине субстанции данного вещества. Материалы диссертационной работы входят в регистрационное досье на лекарственное средство с каппа-опиоидной агонистической активностью.

Общая характеристика работы. Диссертация Д.М. Штарёвой изложена в соответствии с современными требованиями и изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 32 отечественных и 201 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 23 рисунками.

Во введении автор аргументирует актуальность исследования новых обезболивающих средств с каппа-опиоидным агонистическим механизмом действия, четко формулирует цель и задачи, приводит данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы, методологию и методы исследования, внедрение результатов, связь темы исследования с проблемным планом фармацевтических наук, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, представляет положения выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы на тему: «Каппа-опиоидные рецепторы как мишень действия лекарственных препаратов». Подробно рассмотрено строение, функции и локализация каппа-опиоидных рецепторов,

а также имеющиеся на сегодняшний день селективные и неселективные каппа-опиоидные агонисты и антагонисты. Приведены основные направления разработки новых опиоидных обезболивающих средств.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов диссертационного исследования, которые полностью соответствуют рекомендациям и требованиям «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под редакцией А.Н. Миронова.

Во 3-й главе приведены экспериментальные данные, полученные при изучении обезболивающих свойств РУ-1205 на центральных и периферических моделях боли. Важным является то, что соединение РУ-1205 по анальгетической активности сопоставимо препарату сравнения буторфанола и превосходит его по продолжительности действия. Наиболее выраженное антиноцицептивное действие отмечается на центральных моделях алгезии в тестах «Горячая пластина», «Вокализация» и «Пролонгированная вокализация». Также была исследована корреляция фармакодинамических свойств соединения РУ-1205 от фармакокинетики. Установлено, что максимальный обезболивающий эффект при подкожном введении развивается через 90 минут после достижения максимальной концентрации в плазме крови.

Четвертая глава посвящена экспериментальному изучению механизма действия нового конденсированного производного бензимидазола с использованием комплекса *in silico*, *in vitro* и *in vivo* и применением селективного антагониста каппа-опиоидных рецепторов – норбиналторфимина и неселективного блокатора опиоидных рецепторов – налоксона. Доказан каппа-опиоидный агонистический механизм действия РУ-1205, а также то, что исследуемое вещество не влияет на мю-опиоидные рецепторы.

В 5-й главе автор описывает влияние соединения РУ-1205 с установленным каппа-рецепторным действием на нейрональные процессы в ЦНС. Влияние на моноаминергические структуры мозга изучали в тестах с галоперидолом,

апоморфином, фенамином, клофелином, резерпином, 5-гидрокситриптамиином, L-ДОФА; холинергическое действие определялось с учетом модуляции эффектов ареколина и никотина; ГАМК-эргическое влияние-в тесте с пикротоксином и бикукуллином. Установлено, что соединение РУ-1205 не влияет на холинергическую, адренергическую и серотонинергическую нейромедиаторные системы мозга, снижает фенаминовую гиперактивность мышей и число судорожных приступов, вызванных пикротоксином и бикукуллином, что может быть связано как с влиянием на дофамин – и ГАМК-ергическую систему, так и опосредованным влиянием на каппа-опиоидные рецепторы.

Шестая глава включает изучение острой токсичности соединения РУ-1205 в виде субстанции и лекарственных форм, наличие признаков синдрома отмены после хронического введения при провокации налоксоном и общепармакологических свойств по Ирвину. Автором было определено, что соединение РУ-1205 в виде субстанции, гранулята таблеток и лиофилизата относится к классу малотоксичных веществ с учетом классификации токсичности веществ по И.В. Саноцкому и И.В. Березовской, при хроническом введении данное вещество не вызывает признаков синдрома отмены при провокации налоксоном, а при введении в дозах до 25 мг/кг не оказывает влияния на функциональное состояние вегетативной нервной системы и эмоциональный статус экспериментальных животных.

В 7-й главе представлены данные по изучению и сравнению величины анальгетической активности и продолжительности действия соединения РУ-1205 в виде субстанции, гранулята таблеток и лиофилизата. Установлено, что лекарственные формы исследуемого соединения равны по данным показателям субстанции РУ-1205.

В восьмой главе приводится подробное обсуждение полученных результатов, их сопоставление с литературными данными.

Диссертация завершается 7 выводами, основанных на результатах анализа полученных данных. Автореферат отражает основные положения

диссертации. По результатам исследования опубликовано 16 работ, в том числе 2 в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Минобрнауки РФ.

Диссертационная работа не вызывает принципиальных возражений. В то же время хотелось бы услышать ответы на следующие вопросы:

1. Почему исследуемое соединение не вызывает наркотическую зависимость?
2. 1. Почему в диссертационном исследовании не проводился метод радиолигандного связывания?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация Д.М. Штарёвой «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 является законченным исследованием. По актуальности темы, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертационная работа Д.М. Штарёвой полностью соответствует современным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор достоин присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой управления и
экономики фармации
ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России,
доктор фармацевтических наук, доцент

А.В. Крикова

г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Телефон: +7 (4812) 55-02-75

Факс: +7 (4812) 52-01-51

Адрес электронной почты: anna.krikova@mail.ru

12 августа 2014