

УТВЕРЖДАЮ

Директор
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки «Институт токсикологии
Федерального медико-биологического агентства»
д.м.н. Иванов Максим Борисович

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о диссертации Литвинова Романа Александровича

«Фармакотоксикологические свойства нового каппа-опиоидного агониста - производного бензимидазолов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Рецензируемый труд посвящен важной проблеме современной фармакологии - созданию новых обезболивающих препаратов, модифицирующих активность опиоидных нейромедиаторных систем. Автор выбрал направление по разработке опиоидного агониста с преимущественным сродством к каппа-рецепторам и минимальным влиянием на мю- и дельта-нейропередачу. Такой подход позволяет избежать неблагоприятных последствий активации мю- и дельта-опиоидных рецепторов: депрессии дыхания, развития синдрома зависимости (реализация наркогенного потенциала), нарушения функции желудочно-кишечного тракта и пр. Перспективной группой для реализации выбранного направления исследований стали производные бензимидазола, проявляющие свойства каппа-агонистов, в частности, соединение РУ-1205. Изложенное определяет актуальность рассматриваемой работы, целью которой стало изучение перехода фармакологических эффектов соединения РУ-

1205 в токсические, и появление побочных эффектов, характерных для высоких доз.

Научная новизна диссертации состоит в доказательстве факта наличия антиноцицептивной активности агента РУ-1205 в широком диапазоне доз: от минимально эффективных до субтоксических. Препарат не проявлял побочных эффектов, характерных для мю- и дельта-агонистов. Не характерны также первичная и вторичная стимульные активности, способность инициировать дисфорию и депрессию. Проанализирована способность вещества РУ-1205 модифицировать состояние моноаминергических, мускаринергических, никотинергических и ГАМКА-ергических нейромедиаторных систем.

Теоретическая и практическая значимость исследования состоит в том, что автору удалось убедительно доказать присутствие выраженной анальгетической активности у нового каппа-агониста РУ-1205. При этом показано отсутствие у препарата способности возбуждать мю-опиоидную нейротрансмиссию (как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*). Установлено также, что антиноцицептивная составляющая в фармакологическом спектре РУ-1205 определяется активацией каппа-опиоидных рецепторов. Вещество лишено отрицательных свойств каппа-агонистов: РУ-1205 не провоцировал каппа-опосредованные психоэмоциональные расстройства. Автор показал, что обезболивающее действие РУ-1205 может сопровождаться увеличением диуреза.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность различных ВУЗов РФ: на кафедрах фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ, кафедре фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета, на кафедре фармакологии Кубанского государственного медицинского университета. Комплексный подход для поиска и изучения свойств новых соединений с каппа-агонистической активностью используется в работе НИИ фармакологии ВолгГМУ и Волгоградского научного медицинского центра.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работы, из них 3 - в изданиях, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов исследований, выполненных на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Материалы исследования неоднократно докладывались на различных научных конференциях, в том числе и на конференциях с международным участием.

Работа изложена на 194 страницах машинописного текста, состоит из введения, 9 глав (обзор литературы, материалов и методов исследования, 6 глав собственных материалов и заключение), выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 18 рисунками. Список литературы содержит 306 источников, из них 32 отечественных и 274 иностранных авторов.

Диссертация написана грамотно и изложена с логической последовательностью. Стилистические и технические погрешности редки и не мешают чтению работы и пониманию ее сущности. Оформление заслуживает самой высокой оценки.

Введение содержит цель и задачи исследования, обоснование актуальности его проведения, научно-практическую значимость полученных результатов, данные об их апробации и реализации, а также положения, выносимые на защиту, которые полностью отвечают поставленной цели и задачам настоящей работы.

Обзор литературы (Фармакологические и токсикологические особенности каппа-опиоидных агонистов) посвящен современным представлениям об общих механизмах вовлечения опиоидергических нейромедиаторных систем в регуляцию различных функций организма, в первую очередь в контроль чувства боли. Дается общая характеристика подтипов опиоидных рецепторов. Подробно анализируется роль каппа-опиоидных рецепторов в проявлении антиноцицептивной активности лигандов опиоидных рецепторов. Представлена информация о непрерывном обновлении совокупности агонистов каппа-рецепторов, целью которого был поиск новых обезболивающих препара-

ратов, лишенных недостатков (наркогенный потенциал, формирование толерантности и пр.). Автор логично представляет агенты из группы бензимидазола как перспективные каппа-опиоидные агонисты.

В главе 2 (Материалы и методы исследования) дается подробное описание использованных методик при проведении экспериментов: фармакологических, токсикологических, наркологических и иных. К примеру, аддиктивный потенциал оценивался с помощью наиболее современных методов: шесты лекарственной дифференцировки и электрической самостимуляции зон «награды», внутривенного самовведения и условной реакции избегания места. В равной степени заслуживают одобрения и другие методики, включая и экспериментальное обеспечение опытов *in vitro*.

Таким образом, адекватность методов исследования и статистической обработки, анализ и интерпретация полученных результатов, а также их достоверность не вызывают сомнений.

Далее следуют главы, включающие материалы собственных исследований.

В главе 3 (Изучение обезболивающей активности соединения РУ-1205) продемонстрирована высокая анальгетическая активность соединения РУ-1205 в тесте «горячая пластина», значительно превосходящая таковую для буторфанола.

В следующей главе (Изучение механизма обезболивающего действия соединения РУ-1205) с использованием экспериментов *in vitro* и *in vivo* доказано, что антиноцицептивная активность агента РУ-1205 реализуется через каппа-опиоидные механизмы. Мю- и дельта-нейротрансмиссии не вовлечены в изучаемый феномен.

Глава 5 (Выявление сопутствующих эффектов соединения РУ-1205, опосредованных возможной активацией мю-рецепторов) включает материалы по оценке возможных негативных проявлений многократных воздействий веществом РУ-1205. Как оказалось, вещество РУ-1205 в условиях *in vivo* не проявляет эффектов, свойственных мю- и дельта-опиоидным анальгетикам

(угнетение дыхания и моторики ЖКТ, анальгетическая толерантность, физическая зависимость).

Глава 6 (Выявление сопутствующих эффектов соединения РУ-1205, опосредованных каппа-рецепторной активацией) посвящена экспериментальной оценке возможных сопутствующих эффектов вещества РУ-1205, связанных с активацией каппа-рецептора *in vivo* (депрессивно-дисфорические расстройства, седация и усиление диуреза). Результаты подтверждают тезис о том, что соединение РУ-1205 не проявляет му-агонистическую активность, не вызывает дисфорию или не формирует патологическое пристрастие. Седативные эффекты развиваются при дозах, многократно превышающих анальгетические. Диуретическая активность соединения РУ-1205 проявляется в умеренно-высоких дозах (1-10 мг/кг) и зависит от пути введения.

В главе 7 (Взаимодействие соединения РУ-1205 с анализаторами нейромедиаторных систем) изучена способность препарата РУ-1205 модулировать поведенческие эффекты некоторых фармакологических «зондов». На этом основании предпринята попытка выявить роль некоторых неопиоидергических нейромедиаторных систем в реализации фармакологической активности вещества РУ-1205. Полученные данные указывают на то, что действие агента на нейромедиаторные взаимоотношения в ЦНС сопоставимо с таковым для селективных каппа-опиоидных агонистов.

Материалы главы 8 (Выявление неспецифических нейротоксикологических свойств соединения РУ-1205) свидетельствуют, что вещество РУ-1205 не обладает нейротоксическими свойствами в дозах, проявляющих анальгетическую активность.

Анализ материалов «Заключения» (глава 9), посвященного обсуждению полученных результатов, свидетельствует, что автор хорошо владеет информацией по изучаемому процессу. Ему удалось проследить переход специфических фармакологических эффектов соединения РУ-1205 в токсические и показать появление побочного действия, характерного для высоких доз. Изу-

чена анальгетическая активность, механизм действия, и сопутствующие эффекты соединения РУ-1205 в широком диапазоне доз. Описаны изменения, происходящие на уровне различных нейромедиаторных систем мозга. Проведен анализ неспецифической нейротоксикологической активности. Результаты работы позволяют судить об особенностях специфического фармако-токсикологического действия представителя нового класса каппа-опиоидных агонистов — производного конденсированных бензимидазолов (дигидрохлорид 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил) имидазо [1,2-а] бензимидазола), обладающего обезболивающей активностью — вещества РУ-1205.

Следует отметить, что основные задачи, поставленные автором диссертации, решены. Выводы, научные положения, выносимые на защиту, а также практические рекомендации обоснованы материалами, изложенными в диссертации. Основные положения работы достаточно апробированы и отражены в публикациях. Автореферат адекватно и полно отражает содержание диссертации.

Таким образом, рецензируемый труд следует оценить положительно.

Принципиальных возражений представленная работа не вызывает. Вместе с тем при её прочтении возникает ряд замечаний:

- некоторые главы по объёму невелики, занимая несколько страниц. Целесообразно было бы, к примеру, объединить главы 3 и 4, тем более что логически они очень близки;
- автор инициировал абстинентный синдром у грызунов с помощью налоксона. Целесообразно называть такой экспериментальный подход индуцированным (преципитированным) абстинентным синдромом (precipitated withdrawal);
- в начале глав собственных результатов автор довольно подробно останавливается на предполагаемых экспериментальных моделях, которые будут использоваться. Вероятно, в этом нет необходимости, так как в главе 2 эти вопросы уже были отражены;

- цитирование литературы по тексту и список литературы не в полной мере соответствуют ГОСТ(у) Р 7.0.1 1.2011.

Требуется уточнить позицию автора по некоторым вопросам:

- судя по материалам диссертации, некоторые фармакологические эффекты соединения РУ-1205 соответствуют проявлениям т.н. каннабиноидной тетрады. Хотелось бы узнать мнение автора о возможной модуляции агентом эндоканнабиноидных систем;

- какими представляет автор диссертации клинические перспективы вещества РУ-1205 и иных производных бензимидазолов. Смогут ли препараты данного класса улучшить ситуацию с обеспечением населения доступными и эффективными анальгетиками?

Высказанные замечания и вопросы не затрагивают сути исследования и не влияют на его общую положительную оценку.

Рекомендации по практическому использованию материалов работы:

- результаты исследования целесообразно использовать при планировании и выполнении тем НИР, связанных с разработкой новых высокоэффективных анальгетиков - агонистов каппа-рецепторов;

- материалы диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе кафедр фармакологии, фармации, токсикологии и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа диссертации и автореферата можно заключить, что диссертационная работа Литвинова Романа Александровича «Фармако-токсикологические свойства нового каппа-опиоидного агониста - производного бензимидазолов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, подготовленная под руководством научного руководителя академика РАН, доктора медицинских наук, профессора А.А. Спасова и научного консультанта доктора медицинских наук О.Ю. Гречко является са-

мостоятельной завершенной научной квалификационной работой, выполненной лично автором на высоком уровне, содержащей решение важной научно-практической задачи — разработка новых высокоэффективных анальгетиков на основе бензимидазолов.

По актуальности решаемых проблем, методическому уровню, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов, обоснованности положений и выводов работа Романа Александровича Литвинова соответствует требованиям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от 21.04.2016 г. (постановление Правительства Российской Федерации № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Научно-методического совета ФГБУН ИТ ФМБА России 01 июня 2016 г., протокол № 5

Ведущий научный сотрудник

ФГБУН ИТ ФМБА России

доктор медицинских наук, профессор

А.И. Головкин

192019, Бехтерева ул., д. 1, Санкт-Петербург,

(812)-365-06-80

prgolovko@inbox.ru

Основные работы (за последние 5 лет)

1. Центральные нейрохимические эффекты острого и хронического воздействия этанола. механизмы толерантности и зависимости (обзор литературы) / Долго-Сабулов В.Б., Петров А.Н., Лисицкий Д.С., Беляев В.А. // MEDLINE.RU. 2011., Т. 12, № 2, С. 1423-1436.

2. Токсикологическая характеристика синтетических каннабиноидов / Головки А.И., Леонтьева Л.В., Головки С.И. с соавт. // Наркология. 2014. - Т. 13. - № 5 (149). - С. 83-93.

3. Биологическая активность синтетических каннабиноидов, впервые выявленных в незаконном обороте за период 2011—2013 гг / Головки А.И., Головки С.И., Леонтьева. с соавт. // Наркология. 2013. - Т. 13. - № 10(142). - С. 73-84.

4. Синтетические каннабиноиды. состояние проблемы / Софронов Г.А., Головки А.И., Баринов В.А. с соавт. // Наркология. 2012. - Т. 11. - № 10 (130). - С. 97-110.