

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Дьяченко Игоря Александровича на тему «Эффективность и безопасность потенциальных анальгетиков, действующих на кислото-чувствительные ионные каналы» представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы выполненной работы

Боль является причиной обращения за первичной медицинской помощью по всему миру. Нестероидные противовоспалительные (НПВС) и ненаркотические анальгетические средства являются наиболее распространенными группами препаратов при боли. Анальгетический эффект этих групп лекарственных средств не является селективным, что проявляется в способности вызывать серьезные нежелательные реакции.

Поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств является актуальной задачей отечественной экспериментальной фармакологии.

Создание принципиально новых анальгетических средств, способных управлять молекулярными механизмами генерации боли, невозможно без выяснения таргетной специфичности исследуемого препарата. В качестве потенциальных мишеней новых анальгетиков рассматривают кислото-чувствительные ионные каналы, являющиеся рецепторами боли сенсорных нейронов, - TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) и ASIC3 (Acid-Sensing Ion Channel 3). Нейроны, в которых обнаружен TRPV1, играют роль интегратора стимулов, воспринимающих боль, и генератора болевых сигналов. ASIC3 в нейронах периферической нервной системы выполняют роль детекторов кислотности клеток и интеграторов сигналов, определяющих развитие болевой реакции при воспалительном процессе.

В зарубежной литературе есть сведения об изучении новых фармакологических веществ, способных взаимодействовать с различными типами кислото-чувствительных ионных каналов. Антагонисты TRPV1 различной природы А-425619, ВСТС, хинозалиновый компонент 26 и AMG9810 снижают (на 30-70%) чувствительность к воспалительной, травматической и термической боли, антагонист IBTU эффективен в формалин-индуцируемой модели болевого поведения. Активно разрабатываются модуляторы ASIC каналов пептидной природы: тетрапептид FMRF-амид и подобные ему по структуре пептиды динорфины, пептид MitTx из яда змеи *Micrurus tener tener*, пептид PcTx1, пептид APETx2. Отечественными учеными проводится поиск новых фармакологически активных веществ, модулирующих TRP ионные каналы и ASICs каналам.

Диссертационная работа Дьяченко И.А. посвящена поиску и изучению новых эффективных анальгетических средств, используя комбинированные подходы современной науки – выбор соединений для исследования, в эксперименте основываясь на первичном молекулярном и электрофизиологическом анализе исходного материала. С проведение

комплексного подхода изучению фармакологической активности в эксперименте с последующим изучением токсичности выбранных лидеров.

Научная новизна

В диссертационной работе Дьяченко И.А. представил результаты исследования впервые синтезированных биологически активных веществ природного происхождения оказывающих модулирующий эффект на кислото-чувствительные ионные каналы. Из морской тропической анемоны *Heteractis crispa* выделены три новых полипептидных соединения, названные Analgesic Polypeptide *Heteractis Crispa* (АРНС1, 2, 3). Пептидный ингибитор ASIC3 был получен из яда морской анемоны *U. Grebelnyi*, новый пептид получил название Ugr 9a-1. Из экстракта чабреца *Thymus armeniacus* был получен новый класс полифенольных соединений – лигнанов с фенилдигидронафталеновым скелетом, являющимся производным кофейной кислоты.

Впервые автором установлена анальгетическая активность у рекомбинантных полипептидов АРНС1, АРНС2, АРНС3 – модуляторов TRPV1 – в экспериментах *in vivo*. Выявлены закономерности фармакологической эффективности в зависимости от их химической структурой. Экспериментально доказано наличие анальгетического эффекта у сконструированного по технологии «Drug design» синтетического полипептида А13, содержащего смешанный фармакофор модуляторов кислото-чувствительного ионного канала TRPV1. Впервые экспериментально доказано наличие анальгетического эффекта у модуляторов кислото-чувствительных ионных каналов ASIC3 полипептида Ugr 9a-1 и севанола. Выявлено, что по фармакодинамическим показателям анальгетической активности модуляторы кислото-чувствительных ионных каналов, а именно, рекомбинантный полипептид АРНС3 и низкомолекулярный севанол, имеют преимущества перед референсными лекарственными средствами (диклофенак, мелоксикам и ибупрофен). Показано, что в АРНС3 и севанол

диапазоне доз 0,01 – 100 мг/кг и 1 – 500 мг/кг соответственно, не оказывают влияние на морфофункциональные показатели состояния экспериментальных животных в условиях острых и хронических экспериментов.

Научно- практическая значимость исследования

Результаты выполненной работы имеют практическую значимость с точки зрения исследования новых высокоэффективных веществ для лечения боли, которые значительно улучшат качество жизни пациентов и позволят снизить нежелательные явления от приема препаратов. Для АРНС1 и севанола, полученных из природных источников доказана эффективность в качестве анальгетических веществ с выраженной противовоспалительной активностью. Новые соединения, обладающие анальгетической активностью, можно рассматривать как перспективные для разработки нового класса высокоэффективных анальгетических средств, оказывающих анальгетическую активность через ионные каналы, TRPV1 и ASIC3.

Дьяченко Игорь Александрович в диссертационной работе предложил решение актуальной фармакологической задачи по изучению новых анальгетических средств, что несомненно является значимым научно-практическим результатом.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов

Достоверность полученных результатов подтверждается проведение полномасштабных экспериментальных исследований, использование современных методов, которые соответствуют поставленным задачам проведенной работы. Разработкой и валидацией биомоделей для изучения эффективности. Соблюдением национальных и международных норм проведения токсикологических исследований. Объем исследований позволяет автору точно определить различие в эффективности близких по строению соединений и выделить лидера для токсикологических исследований.

Сформированные в диссертации научные положения и выводы основаны на полученных в ходе исследования данных, точно отображенных в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки данных.

Общая характеристика содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Дьяченко И.А. состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 7 глав результатов исследования, обсуждения результатов, выводов и списка литературы, содержащего отечественных 40 и зарубежных 405 источников. Диссертация изложена на 271 страницах машинописного текста, содержит 40 таблиц и 54 рисунка.

Введение отвечает предъявляемым к диссертационным работам требованиям, в нем обоснована актуальность исследования, определена цель и задачи. научная новизна и научно-практическая значимость. Положения, выносимые на защиту сформированы точно, корректно, полностью отражают результаты диссертационного исследования.

Обзор литературы написан понятным, воспринимаемым языком. Отражает состояние различных аспектов исследуемой проблемы. Содержит основные сведения об актуальности проблемы изучения новых соединений модулирующих ионные каналы.

В главе «Материалы и методы» диссертантом подробно описана методология проведенных исследований, которая основана с учетом рекомендаций ««Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (ред. – А.Н. Миронов, 2012)», а также с национальным ГОСТ Р 56701- 2015 и международными (ICH M3(R2):2009) рекомендациями для доклинических исследований. Токсикологические исследования выполнены в соответствии с действующими

протоколами OECD. Следует отметить, что набор используемых методик достаточен для решения поставленных задач.

В главах посвященных изложению собственных результатов, данные представлены понятно, обоснован выбор доз и временные точки тестирования. После каждой главы идет подробное обсуждение собственных результатов с привлечением литературных данных и альтернативных методов исследования.

В заключении диссертантом подведено краткое резюме, описывающее актуальность поставленной фармакологической задачи и результатов исследований, проведенных автором для решения.

Сформированные выводы обоснованы, корректны и отображают цель и задачи работы и вытекают из материалов исследования.

Автореферат и научные публикации отражают содержание диссертации, раскрывают положения, выносимые на защиту.

Характеристика публикационной активности по диссертации

По теме диссертации опубликовано 23 печатных работ, из них 18 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus, Web of Science в том 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получено 3 патента (RU) на изобретение.

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ Р 7.0.11), автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты, описанные в диссертационной работе.

Общие замечания по работе

Диссертация подготовлена на высоком научном и методическом уровне и не вызывает замечаний по форме, способу изложения и содержанию работы. Результаты подтверждают основные положения, выносимые на защиту и не вызывают сомнений в их достоверности. Принципиальных замечаний, снижающих ценность проведенного исследования, нет. Однако при анализе диссертационной работы Дьяченко И.А., возникли следующие вопросы:

Судя по представленным данным в диссертации, противовоспалительная активность соединений лидеров была сопоставима и в некоторых тестах превосходила стандартные НПВС (диклофенак, ибупрофен и мелоксикам). Почему для основного показателя по применению указывается только анальгетическая активность?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Дьяченко Игоря Александровича на тему «Эффективность и безопасность потенциальных анальгетиков, действующих на кислото-чувствительные ионные каналы» по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, соответствует требованиям п 9. Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2023 №842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв подготовлен профессором кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук Зыряновым Сергеем Кенсаринвичем,

обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-21-04/5 от «20» февраля 2024 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), профессор

20.02.24

Директор медицинского института
РУДН, доктор медицинских наук


С.К. Зырянов


А.Ю. Абрамов



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Дьяченко Игоря Александровича на тему «Эффективность и безопасность потенциальных анальгетиков, действующих на кислото-чувствительные ионные каналы», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Биологические науки.