

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертацію Якубовської Вікторії Володимирівни «Експериментальне дослідження протизапального та знеболюючого ефектів похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми

Актуальність теми дисертації обумовлена значним розповсюдженням захворювань з запальним та больовим компонентом, і відсутністю препаратів для лікування даних патологій, що оптимально задовольняють умовам клініки. Відомо, що опіоїдні анальгетики високо ефективні відносно болю, але їх застосування обмежено та регламентовано, здатністю викликати фізичну та психічну залежність, наркоманію. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) ефективні при ревматоїдних захворюваннях, болях помірної та слабкої інтенсивності, однак викликають широкий спектр небажаних реакцій (ульцерогенна, гематотоксична, гепатотоксична, нефротоксична дія та ін.), що обмежує їх застосування. Впровадження в клінічну практику вибіркового інгібітора ЦОГ-2, хоча знизил ризик побічних реакцій, зв'язаних з інгібіцією ЦОГ-1 (ульцерогенна дія та ін.), але збільшило ризик серйозних ускладнень з боку серцево-судинної системи. Тривале застосування стероїдних препаратів (преднізолон та ін.) також пов'язано з широким спектром побічних ефектів – імунодепресивна дія, нецукровий діабет та ін. Застосування ад'ювантних анальгетиків, препаратів, що не є безпосередньо знеболюючими засобами, а виявляючи ми знеболюючу ефективність при певних видах болю, також не може вирішити проблему знеболення. Тому пошук нових засобів з знеболюючою та протизапальною активністю, що переважають за ефективністю та безпекою існуючі аналоги важливий та актуальний.

Дисертантом визначено хімічний ряд перспективний для пошуку в ряду нових похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот та їх галогеновмісних аналогів.

Дисертаційна робота виконана в рамках НДР кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова за темою «Пошук та розробка нових шляхів оптимізації фармакологічних ефектів нестероїдних протизапальних засобів» (№ держреєстрації 0111U002571). Дисертант була співвиконавцем даної теми.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Робота ґрунтується на аналізі експериментальних досліджень присвячених вивченню антиноцицептивної та антиексудативної активності, токсичності похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот та їх галогеновмісних аналогів, а також поглибленому вивченні фармакологічної активності найбільш активної сполуки, які були проведено на на 968 нелінійних щурах та 52 білих мишах обох статей. В роботі використані адекватні поставленим задачам методи дослідження: фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, морфологічні, статистичні, Основні положення та висновки дисертації аргументовані та обґрунтовані представленими матеріалами.

Наукова новизна одержаних результатів

В роботі вперше теоретично обґрунтовано та експериментально доведено, що нові похідні (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот та їх галогеновмісних аналогів виявляють антиноцицептивну та антиексудативну активність. При чому більш виражена анагетична та протизапальна дія у натрієвій солі 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK -38), яка переважає чи не поступається за даними видами активності диклофенаку, кеторолаку, метамізолу натрію. Показано, що активність сполук ряду обумовлена наявністю [1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолінового циклу, визначається довжиною карбоксиалкільного фрагмента положення 6 і суттєво залежить від замісника положення 3 та наявності флуору в молекулі положення 9.

Практичне значення одержаних результатів

Дисертантом виявлено нових ряд сполук (похідні (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот та їх галогеновмісних аналогів) з анальгезуючою та протизапальною активністю; виявлено залежності «структура-ефект» та винайдено найбільш-активну структуру DSK -38, на основі якої можливо створення нового НПЗЗ.

Новизна досліджень та пріоритетність отриманих результатів підтверджена патентом України на винахід №97586 «(3-R-8- R1-9-R2-10-R3-11-R4-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с]-хіназолін-6-іл) алкілкарбонові кислоти».

Отримані дані впроваджені у науковий та педагогічний процеси кафедр фармакології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І.Пирогова, Одеського національного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету та ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗУ».

Повнота викладення матеріалів дисертації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковані 19 наукових робіт, у тому числі 5 статей у фахових журналах України, що реферуються міжнародними науково метричними базами даних РІНЦ, Index Copernicus, International Google Scholar, одна у закордонному виданні, 13 тез у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій з міжнародною участю. Дисертантом отримано патент України на винахід.

Характеристика змісту дисертації

Дисертація побудована традиційно, складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал та методів досліджень», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та списку використаних літературних джерел, а також додатків. Рационально та логічно до змісту роботи використовуються 26 таблиць та 37 рисунків. Список використаної літератури містить 243 посилання (з них 192 з

кириличної графікою, 51 - з латинською). Обсяг рукопису дисертації складає 202 сторінок друкованого тексту.

У вступі до дисертації автором розкрита актуальність питання, що вивчається, дана характеристика об'єкта, предмета, методів дослідження, висвітлена мета та задачі дослідження.

Мета дослідження сформульована конкретно і передбачає скринінг протизапальної і знеболювальної активності в ряду нових похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот та їх галогеновмісних аналогів з метою виявлення сполуки-лідера, що переважає референтні препарати (метамізол, диклофенак, кеторолак). Для досягнення поставленої мети автором на підставі якісного проведення аналізу літератури з висвітленням невирішених питань сформульовані конкретні задачі. Наведені наукова новизна, практична цінність роботи, впровадження результатів дослідження в практику, особистий внесок автора, апробація результатів дослідження та публікації.

Огляд літератури викладено логічно і послідовно. У ньому висвітлені епідеміологія епідеміологія захворювань, що супроводжуються болем та запаленням, переваги та недоліки нестероїдних протизапальних засобів та анальгетиків, що використовуються для терапії даних патологій, а також шляхи покращення терапії болі та запалення.

З огляду літератури закономірно та органічно впливає необхідність та перспективність пошуку нових засобів з протизапальною та анальгетичною активністю.

У розділі II викладені матеріали та методи дослідження, дана загальна характеристика об'єкту та предметів дослідження, надана характеристика лабораторних тварин, залучених до експериментальних досліджень та характеристика лікарських засобів, які використані в роботі, описані методи дослідження, надана структура експериментального дослідження, описані експериментальні моделі, токсикологічні, фармакологічні, біохімічні, статистичні та інші методи дослідження. Слід зауважити, що обрані

експериментальні моделі та використані методи є адекватними і правильними для всебічного розкриття поставленої мети та задач дослідження, а загальна кількість об'єктів спостереження дозволяє зробити повноцінний статистичний аналіз отриманих результатів.

У розділі III наведено власні експериментальні дані, а саме скринінг протизапальної та анальгезуючої активності похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот та їх галогеновмісних аналогів, вивчення залежності «доза-ефект» найбільш активних сполук, віділення сполуки-лідера та вивчення її гострої токсичності.

Розділ IV містить результати, щодо вивчення специфічної активності та токсичності курсового застосування найбільш активної сполуки (DSK -38) на моделі ад'ювантного артриту, з оцінкою динаміки змін біохімічних та гематологічних параметрів.

Розділ V містить морфологічну оцінку ефективності сполуки DSK-38 у порівнянні з диклофенаком натрію на моделі ад'ювантного артриту.

Розділ VI містить оцінку окремих механізмів специфічної активності сполуки DSK-38, а саме вивченню впливу на простагландин-синтетазу, та вивчення ролі NO-синтази в механізмі дії сполуки

Розділ VII містить оцінку та узагальнення отриманих результатів. Автором проведена систематизація виконаної роботи та визначення найбільш суттєвих результатів дослідження.

Загальні висновки логічно витікають зі змісту дисертації, повністю відповідають поставленим меті та задачам дослідження, точно відображають результати експериментальних досліджень та мають послідовне і логічне викладення.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Принципових зауважень щодо оформлення дисертації немає. З зауважень до змісту слід відзначити наступні:

1. У тексті дисертації зустрічаються граматичні та стилістичні помилки;

2. У літературному огляді, не достатньо уваги приділено саме пошуку нових знеболюючих та протизапальних засобів.
3. У розділі «Матеріал та методи досліджень» дуже детально описано методи досліджень. Деякі фрагменти опису методик більш раціонально містилися б у розділах експериментальних досліджень, плані дискусії отриманих результатів;
4. Бажано у роботі використовувати міжнародні назви лікарських засобів (метамізол натрію замість анальгіну та ін.).
5. Не зовсім вдало обрано препарат порівняння (трамадол) при вивченні опіоїдергічного компонента, оскільки він відноситься до часткових агоністів опіоїдних рецепторів, з вираженим адренергічним компонентом аналгезії.
6. У списку літератури замало посилань на латиниці.

Під час офіційного захисту, пропоную обговорити наступні питання та прошу автора відповісти на такі питання:

1. Чому у якості препарату порівняння обрано кверцетин, оскільки його відносять до речовин з недоказаною ефективністю?
2. З чим пов'язана відсутність антиексудативної активності DSK-38 на моделі формалінового набряку при вираженій активності (80%) на моделі карагенінового набряку?
3. З чим пов'язано обрання у якості препарату порівняння кеторолака, на моделі антиексудативної активності «формаліновий набряк», оскільки кеторолак у більшому ступені анальгетик?

Висновок

Дисертаційна робота Якубовської Вікторії Володимирівни «Експериментальне дослідження протизапального та знеболюючого ефектів похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою роботою, яка присвячена пошуку нових сполук з знеболюючою та

протизапальною активністю. Слід зазначити, що результати дослідження слугують передумовою для створення нового нестероїдного протизапального засобу на базі найбільш активної сполуки (DSK-38).

Зроблені зауваження не мають принципового характеру та не зменшують цінність роботи.

Дисертаційна робота Якубовської Вікторії Володимирівни «Експериментальне дослідження протизапального та знеболюючого ефектів похідних(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот» повністю відповідає чинним вимогам п. 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. зі змінами, а дисертант заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія.

Офіційний опонент:

Головний науковий співробітник відділу
фармакології ДУ «Інститут фармакології та
токсикології НАМНУ»,
доктор біологічних наук

О.Є. Ядловський

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ	
Підпис	<i>О.Є. Ядловський</i>
Засвідчую	
Учений секретар	<i>М.Ф.К. Ядловський</i>
" 18 "	09 20 р.

