

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора,
завідувача кафедри медичної та біоорганічної хімії Харківського
національного медичного університету **Сирової Ганни Олегівни** на
дисертацію **Зупанця Максима Володимировича** на тему:
«Пошук нових протизапальних препаратів в ряду нітро- та
оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот», подану до
спеціалізованої Вченої ради Д 64.605.03 при Національному
фармацевтичному університеті МОЗ України, м. Харків
на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за
спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність обраної теми

Сучасна терапія більшості захворювань опорно-рухового апарату і, зокрема, артриту неможлива без застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Ці препарати, при всій їх різноманітності та ефективності мають багато побічних ефектів, вони можуть пошкоджувати слизову оболонку шлунка і кишечника, викликати високий ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч, а також чинити негативний вплив на печінку та нирки. Тому, як і раніше, є актуальним пошук нових ефективних і безпечних протизапальних, антиартритних препаратів.

Найбільш поширеною сучасною групою лікарських засобів, які призначаються при запальних процесах є НПЗП. Не дивлячись на їх величезну кількість залишається не вирішеним остаточне питання безпечності та ефективності НПЗП. Причиною цього є їх побічні реакції. Тому на сьогодні, лікар стоїть перед дилемою: зменшити дозу протизапального препарату і тим самим зменшити токсичний вплив на організм пацієнта, однак водночас можливе зниження ефективності лікування.

Для створення таких ефективних та безпечних комбінованих НПЗП, дисертант М.В Зупанець обрав похідні N-фенілантранілової кислоти (як одні з безпечних та хондронейтральних НПЗП) та похідні глюкозаміну (як хондропротектор з протизапальними властивостями). Детальний аналіз фармакологічних властивостей глюкозаміну сульфат та N-фенілантранілової кислоти свідчить про перспективний напрям в розробці протизапальних засобів з хондропротекторними властивостями. Такий підхід дозволить не тільки вплинути на різні ланки патогенезу запально-деструктивних захворювань суглобів, але і призведе до посилення фармакотерапевтичних ефектів з розширенням спектру НПЗП, та покращенням безпечності дії потенційного препарату.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Дослідження за даною дисертацією виконані в рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного і природного походження, їх застосування в медичній практиці» (№ державної реєстрації 010U000478) та «Фармакологічні вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956), в якій автор є співвиконавцем.

Положення дисертаційної роботи ґрунтуються на результатах експериментів, в яких використано досить велику групу тварин: експерименти проведено на 562 статевозрілих білих щурах і на 126 мишах, вирощених у розпліднику віварію ЦНДЛ НФаУ. Експерименти проведені з дотриманням етичних правил та положень щодо поводження з лабораторними тваринами.

Формування експериментальних груп, підбір методик відповідають поставленій меті та завданням дослідження і повністю дозволяють їх реалізувати. Кількість тварин у серіях достатня для обґрунтування

результатів та підтвердження їх вірогідності. У процесі роботи здобувачем використано сучасні методики. Застосовані моделі, методи та методики відповідають меті та завданням дослідження. Цифрові дані оброблені сучасними методами варіаційної статистики, що дозволяє вважати виконані дослідження достовірними. Результати, викладені в дисертації, логічні і послідовні.

Дисертаційна робота М. В. Зупанця ґрунтується на достатньому обсязі даних експериментальних досліджень. Використані методи є адекватними поставленим задачам. Кількість проведених дослідів є достатньою для достовірної аргументації основних положень і висновків дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота є закінченою науковою працею, виконаною на актуальну тему, має новизну й практичну значущість і свідчить про те, що М.В. Зупанець сформований як науковець.

Значущість праці для науки та практики

У даній дисертаційній роботі досліджені протизапальні ефекти 19 уперше синтезованих речовин, а загалом речовини-лідера 1-БИСГ, яка досліджена на різних моделях і представляє практичний інтерес для терапії запальних захворювань.

Уперше проведено фармакологічне вивчення 19 уперше синтезованих речовин. Встановлено, що застосування речовини-лідера 1-БИСГ (D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-нітро-N-фенілантранілової кислота) при модельному артриті характеризується виражено знизенням запально-деструктивних процесів у суглобах. Протизапальна, хондропротекторна та анальгетична активність речовини 1-БИСГ підтверджені біохімічними, клінічними та морфологічними дослідженнями.

Наведене експериментальне обґрунтування доцільності створення потенційних протизапальних засобів нового покоління на основі встановлених фармакологічних закономірностей солей глюкозаміну та N-фенілантранілової

кислоти (Інформаційний лист «Пошук безпечних НПЗП на основі комбінації N-фенілантранілових кислот та солей глюкозаміну», №88/1-2014).

Запропоновано застосування досліджуваної сполуки 1-БИСГ для лікування запальних процесів з переважанням болю, оскільки за широтою терапевтичної дії D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-нітро-N-фенілантранілової кислоти (1-БИСГ) перевищує метамізол натрію (Патент України на корисну модель № 92679 від 26.08.2014 р.).

Результати дисертаційної роботи є фрагментом доклінічного вивчення речовини-лідера 1-БИСГ, що стало підставою для внесення до опрацювання та включення 1-БИСГ у план розробки технологічного регламенту і проекту АНД на новий лікарський засіб ТОВ «ХФП «Здоров'я народу» у 2016 році (акт апробації № 381.1/00 від 25.02.2015).

Дисертаційна робота має високий рівень всеукраїнського впровадження (видано інформаційний лист та патент України на корисну модель) в практику наукових досліджень та навчальний процес кафедр фармакології медичних і фармацевтичного університетів у Івано-Франківську, Чернівцях, Харкові, Тернополі та Дніпропетровську.

Оцінка змісту дисертації та її оформлення

Дисертаційна робота М.В. Зупанця присвячена вивченню нових сполук у ряду нітро- та оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот.

Структура дисертації М. В. Зупанця традиційна. Робота складається зі вступу, огляд літератури, розділу «Матеріали і методи», чотирьох розділів власних експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів та переліку використаних джерел літератури. Об'єм дисертації – 160 сторінок друкованого тексту, 32 таблиць та 46 рисунків. Перелік використаних джерел літератури містить 243 найменувань, з них 100 – кирилицею, 143 – латиницею.

У вступі дисертаційної роботи чітко та обгрунтовано викладено мету і задачі дисертаційної роботи, наукову новизну і практичне значення

отриманих результатів та вказаний особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної праці, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, вказані кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об'єм і структура.

Огляд літератури складається з двох підрозділів, у яких проаналізовано дані літератури щодо поширеності та механізмів запальних захворювань суглобів, розглянуті сучасні НПЗП та сучасні підходи їх створення. Численні наукові дослідження довели, що лікарські препарати, що містять солі глюкозаміну, збільшують рухливість суглобів, зменшуючи біль та запалення в них, сприяють їх регенерації. В огляді літератури автор також проаналізував відомості про похідні N-фенілантранілової кислоти, які виявляють протизапальну, анальгетичну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу, жарознижувальну та гепатозахисну дії.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» наведено опис використаних в роботі фармакологічних, біохімічних, морфологічних та статистичних методів дослідження, відомості щодо моделювання колаген-індукованого артрити. Сучасний методичний рівень дисертаційної роботи засвідчують різноманітні експериментальні моделі запалення у щурів та методів маркерних показників досліджень. Використані автором методи експериментального вивчення та статистичного аналізу є адекватними поставленим задачам.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений скринінгу: визначенню перспективних речовин в ряду нітро- та оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот за їх антиексудативною активністю та визначенню їх гострої токсичності. Встановлено, що найкращі показники антиексудативної активності з досліджених 19 вперше синтезованих сполук виявили речовини з шифр – БИСГ (D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 5-нітро- N-фенілантранілових кислот). Речовини з шифром СГС (D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот виявили помірну антиексудативну активність, а група сполук під шифрами

ИСГА (D-(+)-глюкозиламиду N-фенілантранілових кислот) виявила відносно низьку антиексудативну активність, тому не представляла подальшого інтересу для пошуку нових безпечних НПЗП.

При вивченні гострої токсичності вказаних перспективних речовин встановлено, що речовини 1-БИСГ, 2-БИСГ та 1353-СГС відносяться до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини) і до такого ж класу токсичності, що і глюкозамін.

В четвертому розділі дисертації наведені результати дослідження антиексудативна, антиальтеративна, антипроліферативна активності перспективних речовин у ряду нітро- та оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот. Автор праці встановив, що найвищу антиексудативну активність серед досліджуваних сполук проявила речовина 1-БИСГ, яка перевищила за активністю препарати порівняння (мефенамову кислоту та глюкозаміну сульфат), але не перевищувала диклофенак натрію. За антиальтеративною активністю сполука 1-БИСГ була на одному рівні з глюкозаміном сульфатом. Найвищу антипроліферативну активність серед перспективних речовин виявила сполука 1-БИСГ.

В п'ятому розділі дисертації наведені результати дослідження анальгетичної та жарознижувальної активності перспективних речовин в ряду нітро- та оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот. Сполука 1-БИСГ виявила жарознижувальну активність серед досліджуваних перспективних речовин на рівні диклофенаку натрію. Однакову анальгетичну активність на рівні, що тотожно активності мефенамовій кислоті, виявили речовини 1-БИСГ та 2-БИСГ.

Шостий розділ присвячений поглибленому вивченню на моделі колаген-індукованого артриту протизапальної активності речовини-лідера 1-БИСГ. Автор використовував фармакологічні, біохімічні та морфологічні показники для оцінки ефективності сполуки 1-БИСГ при колаген-індукованому артриті. Встановлено, що речовина 1-БИСГ пригнічує вираженість ексудативних проявів, зменшуючи запальні реакції, виявив

антицитолітичну та антиоксидантну дію, позитивно впливав на морфоструктуру суглобів.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» М.В. Зупанець кваліфіковано й логічно обговорює результати, висвітлює їхній взаємозв'язок, апелює до даних сучасної літератури, професійно інтерпретує виявлені фармакологічні властивості.

Робота завершується висновками, їх сім, вони логічно пов'язані з результатами досліджень, повністю віддзеркалюють фактичні дані та відповідають задачам.

Список джерел літератури наведено в алфавітному порядку. Він оформлений за чинними вимогами, містить 243 назви (з них 100 – кирилицею, 143 – латиницею).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та в авторефераті. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 12 роботах, з них 6 статей, 5 з яких опубліковано у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель та 1 інформаційний лист.

Зміст автореферату відображає зміст дисертації і повністю висвітлює усі її положення та висновки.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Тексти дисертації та автореферату написано українською мовою із дотриманням наукового стилю. Оформлення дисертації та автореферату відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, ілюстрації, посилань на джерела літератури. Автореферат відповідає дисертації за змістом і структурою.

Зауваження щодо змісту дисертації

У результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити наступні зауваження:

1. Зустрічаються невдалі вирази у тексті дисертаційної роботи.
2. Автор інколи не використовує скорочення термінів, що наведені в переліку умовних позначень (ГА – глюкозамін (с. 115, 123)).
3. При скороченні слів по-перше пишеться повна назва, потім скорочена, а не навпаки (с.46 МПД – мінімальна пірогена доза).

Наведені зауваження принципово не змінюють оцінку дисертаційної роботи.

У порядку наукової дискусії хотілося б вислухати судження дисертанта з таких питань:

1. Обґрунтуйте вибір препаратів порівняння.
2. Чому для вивчення антиексудативної активності було обрано модель карагенінового набряку, а не модель зимозанового чи формалінового набряку?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація Зупанця Максима Володимировича за темою: «Пошук нових протизапальних препаратів в ряду нітро- та оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот» є завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані результати. Дисертація оформлена відповідно стандарту та вносить свій вклад у вирішення актуальної наукової проблеми, пов'язаної з пошуком та створенням нових ефективних протизапальних засобів.

Висновок. Дисертаційна робота М.В. Зупанця «Пошук нових протизапальних препаратів в ряду нітро- та оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот» за спеціальністю 14.03.05 – «фармакологія» за актуальністю теми, науковою новизною, практичним значенням та

методичним рівнем відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р.

Рекомендація. Зупанець Максим Володимирович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри медичної та біоорганічної
хімії Харківського національного медичного
університету МОЗ України,
доктор фармацевтичних наук, професор



16.09.15.