

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України, члена-кореспондента НАН та НАМН України, доктора медичних наук, професора Чекмана Івана Сергійовича 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 на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05. – «Фармакологія»

Актуальність теми.

Світова статистика свідчить, що запальні захворювання суглобів спостерігаються у різних патологічних процесах в різних органах людей. Запалення суглобів зустрічаються у 20-45% населення у всіх країнах світу. Остеоартрит частіше зустрічається у людей середнього віку, на відміну від артрозу, яким в більшій мірі схильні хворіти літні люди. Соціальна небезпека остеоартриту полягає в тому, що з часом більше 15% хворих на остеоартриту стають інвалідами. Сучасна терапія більшості захворювань опорно-рухового апарату і, зокрема, артрити неможлива без застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Однак, ці препарати викликають високий ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч та чинять негативний вплив на печінку та нирки. Тому, є актуальним пошук нових ефективних і безпечних протизапальних препаратів.

У зв'язку з тим, що терапія захворювань опорно-рухового апарату вимагає тривалого застосування, актуальним є створення малотоксичних НПЗП. З існуючих НПЗП похідні N-фенілантранілової кислоти є одними з широковикористовуваних похідних у різних галузях медицини. Речовини N-фенілантранілової кислоти є похідними антранілової кислоти, які виявляють протизапальну, анальгетичну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу, жарознижувальну, гепатозахисну дії. Крім того, ці сполуки мають малу токсичність, не складний та економічно маловитратний шлях синтезу.

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

Дослідження за даною дисертацією виконані в рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного і природного походження, їх застосування в медичній практиці» (№ державної реєстрації 010U000478).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано і проведено фармакологічне вивчення 19 вперше синтезованих речовин, де протизапальна активність досліджуваних сполук посилена шляхом сумування активностей катіону ГА та аніону N-ФАК, встановлена закономірність «структура-дія», виявлені перспективні речовини в ряду нітро- та оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот.

Вперше встановлено, що застосування речовини-лідера D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-нітро-N-фенілантранілової кислота (1-БИСГ) при модельному остеоартриті характеризується вираженим позитивним впливом на маркери остеоартриту (зниженні запально-деструктивних процесів у суглобах). Протизапальна, хондропротекторна та анальгетична активності речовини 1-БИСГ підтверджені біохімічними, клінічними та морфологічними дослідженнями.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати дисертаційної роботи Зупанця М.В. стали підставою для включення в опрацювання та розробку технологічного регламенту та проекту АНД на нові лікарські препарати ТОВ «ХФП «Здоров'я народу».

Також, наведене експериментальне обґрунтування доцільності створення потенційних протизапальних засобів нового покоління на основі встановлених фармакологічних закономірностей похідних солей ГА та N-ФАК (Інформаційний лист «Пошук безпечних НПЗП на основі комбінації N-фенілантранілових кислот та солей глюкозаміну», №88/1-2014).

Наукову новизну роботи підтверджено патентом України на корисну модель: № 92679 «D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-нітро-N-фенілантранілової кислоти, що проявляє анальгетичну активність» від 26.08.2014 р.

Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота М.В. Зупанця структурована за класичним принципом у відповідності до вимог МОН України. Вона складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», чотирьох розділів власних експериментальних досліджень та розділу «Аналіз та узагальнення результатів», висновків та списку використаних джерел.

Загальний об'єм дисертації включає 160 сторінок друкованого тексту, 32 таблиць та 46 рисунків. Перелік використаних джерел літератури містить 243 найменувань, з них 100 – кирилицею, 143 – латиницею.

У вступі викладено актуальність наукового напрямку, мету і задачі дисертаційної роботи, наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів та описано особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, вказані кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об'єм і структура.

В огляді літератури наведене узагальнення даних літератури, що містять досвід застосування глюкозаміну та N-фенілантранілова кислота.

Глюкозамін (2-аміно-2-дезоксид-D-(+)-глюкоза) входить до складу глікозаміногліканів, полісахаридів, глікопротеїнів, біологічних мембран, міжклітинної рідини, матриксу суглобового хряща, є «будівельним» матеріалом для формування поверхні суглобів, сухожиль, зв'язок, синовіальної рідини. Численні наукові дослідження довели, що лікарські препарати, що містять ГА, збільшують рухливість суглобів, зменшуючи біль та запалення в них, сприяють їх регенерації.

З існуючих НПЗП похідні N-фенілантранілової кислоти є одними з широквикористованих похідних у різних галузях медицини, які виявляють проти-запальну, анальгетичну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу, жарознижува-

льну та гепатозахисну дії. Крім того, ці сполуки мають малу токсичність та економічно маловитратний шлях синтезу.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» описані об'єкти і чітко викладені методи дослідження, використані автором у роботі. Розділ дає уяву про об'єм і послідовність досліджень. Сучасний методичний рівень дисертаційної роботи засвідчує перелік різноманітних експериментальних моделей 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 визначенню перспективних речовин в ряду нітро- та оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот та визначення їх гострої токсичності. У результаті досліджень встановлено, що найкращі показники антиексудативної активності з досліджених 19 вперше синтезованих сполук виявили речовини з групи D-(+)-глюкозиламонієвих солей заміщених 5-нітро- N-фенілантранілових кислот (шифр – БИСГ) на рівні 28,46 - 57,43 %. Речовини групи D-(+)-глюкозиламонієвих солей 3-оксамоїл заміщених N-фенілантранілових кислот (1353-СГС, 1355-СГС, 1358-СГС) виявили помірну антиексудативну активність на рівні 22,89 – 33,73 %, а речовини 1354-СГС, 1356-СГС, 1357-СГС зовсім не виявляють цієї активності. А група похідних D-(+)-глюкозиламиду N-фенілантранілових кислот під шифрами ИСГА виявила відносно низьку антиексудативну активність, тому не представляла подальшого інтересу для пошуку нових безпечних НПЗП.

При вивченні гострої токсичності перспективних речовин встановлено, що значення їх LD_{50} перевищує 5000 мг/кг, а класифікації К.К. Сидорова, речовини 1-БИСГ, 2-БИСГ та 1353-СГС відносяться до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини) і до такого ж класу токсичності, що і ГА та перевершує у 7 разів показник летальної дози мефенамової кислоти.

В четвертому розділі дисертації наведені результати дослідження складових протизапальної активності речовин в ряду нітро- та оксамоїлзамі-

щених N-фенілантранілових кислот (антиексудативна, антиальтеративна, антипроліферативна). Автор встановив найвищу антиексудативну активність серед досліджуваних сполук та виявив що речовини 1-БИСГ перевищила препарати порівняння (мефенамову кислоту та глюкозаміну сульфат), але не перевищувала диклофенак натрію. Найвищу антипроліферативну активність серед перспективних речовин виявила сполука 1-БИСГ, а речовини 2-БИСГ та 1353-СГС виявили лише тенденцію до цієї активності.

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

Шостий розділ дисертаційної роботи М.В. Зупанця присвячений результатам поглиблено вивчення протизапальної активності 1-БИСГ на моделях адекватних захворюванням людини – ревматоїдному артриті. Автор використовував макроскопічні, біохімічні та морфоструктурні показники для оцінки ефективності сполук 1-БИСГ.

На моделі колаген-індукованого артрити 1-БИСГ пригнічував вираженість ексудативних проявів, зменшував системну запальну реакцію, виявив антицитолітичну та антиоксидантну дію, позитивно впливав на морфоструктуру суглобів.

Таким чином, досліджений у даній дисертаційній роботі протизапальних ефектів 19 вперше синтезованих речовин, а загалом речовини-лідер 1-БИСГ є стабільним на різних моделях і представляє практичний інтерес для терапії запальних захворювань.

Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих даних» засвідчує обізнаність автора з даного наукового напрямку та вміння аналізувати та оцінювати отримані результати в умовах співставлення з даними літератури. Цей розділ

ще раз демонструє сучасний науковий рівень дисертаційної роботи М. В. Зупанця.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

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

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.

Характеризуючи дисертаційну роботу М. В. Зупанця, вважаю за доцільним підкреслити, що дисертантом вперше встановлено:

1. Розроблені вітчизняні оригінальні уперше синтезовані нові синтетичні сполуки.
2. Проведені ґрунтовні доклінічні фармакологічні дослідження властивостей оригінальних синтетичних сполук з використанням як сучасних методів дослідження біохімічними, клінічними та морфологічними, а також і патологічних моделей.
3. Дослідження обґрунтовано можливість застосування вітчизняних сполук у практичній медицині.

Недоліки дисертації і автореферату, що стосуються їх змісту та оформлення. Дисертація та автореферат оформлені у відповідності до вимог МОН України. Однак, у результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити наступні зауваження:

1. Зустрічаються невдалі вирази та помилки у тексті дисертаційної роботи.
2. Подекуди текст дублює дані наведені в таблицях, відсутні посилання на перелік літературних джерел та скорочення.
3. В розділах власних досліджень дублюються текст з розділу 2 «Матеріали та методи».

В цілому зауваження не торкаються основного змісту роботи і не зменшують наукової та практичної цінності дисертації.

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


1. Обґрунтуйте чому були обрані моделі карагенінового набряку?
2. Чому у дослідженні 1-БИСГ Ви зупинились на дозі 11 мг/кг?
3. Доцільно обґрунтуйте взаємодію нових протизапальних препаратів в ряду нітро- та оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот, які проявляють негативні зміни на суглоби, органи нирок, міокарда, печінку або інші органи.

Відповідність 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. Дисертаційна робота вносить свій вклад у вирішення актуальної наукової проблеми, пов'язаної з пошуком та створенням нових ефективних протизапальних засобів. За актуальністю теми, науковою новизною, практичним значенням та методичним рівнем

робота М.В. Зупанця відповідає вимогам до дисертацій, що представлені на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук у відповідності до п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і вчених звань» МОН України, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – «Фармакологія».

Завідувач кафедри фармакології
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця МОЗ України
член-кореспондент НАН та НАМН України,
доктор медичних наук, професор
14 вересня 2015 р.

 І. С. Чекман

