

«УТВЕРЖДАЮ»



Ректор ФГБУ ВО «Смоленский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских  
наук, профессор

Р.С. Козлов

«07» мая 2019 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Попова Никиты Сергеевича «Фармакологические эффекты нового аминокислотного производного тиadiaзола», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

#### Актуальность темы

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются во всем мире. Для многих НПВП характерны серьезные побочные реакции, включая эрозивные и язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, выраженные изменения функции печени, почек и другие. Появление комбинированных НПВП с препаратами других фармакологических групп (ингибиторы протонного насоса, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, простагландины и т.д.) позволило уменьшить повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Однако такие комбинированные препараты имеют ряд побочных эффектов, неспецифических для НПВП. Появление избирательных ингибиторов циклооксигеназы-2 также не смогло полностью решить проблему безопасности НПВП. В связи с этим в настоящее время актуальным является поиск новых противовоспалительных препаратов с улучшенным профилем безопасности, в том числе, не обладающих ulcerогенностью. Противовоспалительными свойствами обладают нестероидные соединения с различной химической структурой. К ним относятся производные кислот (индолуксусной, фенилуксусной, пропионовой, салициловой), оксикамы, коксибы, сульфоанилиды. Производные тиadiaзола являются одной из перспективных групп для создания новых лекарственных средств, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов. Известно, что замещение карбоксильной группы в структуре ряда НПВП (индометацин, кетопрофен, ибупрофен) тиadiaзолом приводит к значительному снижению ulcerогенности без изменения фармакологической активности. Кроме того, введение ядра тиadiaзола повышает липофильность соединений, тем самым улучшая их фармакокинетические свойства, а также увеличивает их селективность по отношению к циклооксигеназе-2. В экспериментах на

животных было показано, что ряд новых производных 1,3,4-тиадиазола и органических кислот (пиколиновой, оксоэтановой, пропионовой и других) проявляют свойства нестероидных противовоспалительных средств, обладающих низкой токсичностью и ульцерогенностью. Однако, в литературе отсутствуют сведения о фармакологической активности аминокислотных производных тиadiaзола. В связи с этим актуальным представляется исследование фармакологической активности производных тиadiaзола с ацексамовой кислотой, известной своими ранозаживляющими и определенными противовоспалительными свойствами.

### **Новизна проведенных исследований**

Автором впервые в экспериментах на животных было выявлено наличие у тиadiaзолового производного ацексамовой кислоты выраженной противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей, противоожоговой и противоаллергической активности. Показано, что высокая эффективность соединения сочетается с низкой токсичностью и ульцерогенностью. Так, в диссертационной работе установлено, что исследуемое соединение относится к веществам 3-го класса опасности в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76, а ульцерогенность при однократном и субхроническом введении меньше, чем у индометацина. Также обнаружено, что противовоспалительная активность нового производного тиadiaзола и ацексамовой кислоты при формалин-индуцированном отеке лапы и хронической пролиферативной воспалительной реакции у крыс была выше, чем у кетопрофена в эквитоксической дозе. Впервые отмечено, что обезболивающая активность нового аминокислотного производного тиadiaзола при химическом раздражении брюшины у крыс достоверно не отличалась от кетопрофена. Также впервые показано наличие у исследуемого соединения умеренной жаропонижающей, противоаллергической и противоожоговой активности.

### **Достоверность полученных результатов**

Автором диссертации выполнен достаточный объем экспериментальных исследований, необходимый для получения достоверных и статистически значимых результатов. Достоверность полученных результатов обоснована использованием общепринятых методик по оценке эффективности и безопасности НПВС, регламентированных руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Миронов А.Н., 2012). Статистическая обработка полученных количественных данных проведена с использованием адекватных методов медицинской статистики и применением современного программного обеспечения, в связи с чем заключения о достоверности различий сравниваемых показателей и сделанные на этом основании выводы не вызывают сомнения. Диссертационная работа характеризуется достаточным для выполнения поставленных задач научно-методическим уровнем, что отражает убедительность и обоснованность полученных автором результатов.

Материалы диссертации достаточно полно представлены в 17 публикациях, в том числе в рецензируемых изданиях и журналах, рекомендуемых ВАК - 8 статей, 1 патент на изобретение, 3 свидетельства на базы данных.

Автореферат полностью соответствует требованиям к оформлению, содержит все основные положения, результаты и выводы диссертационной работы. Диссертация содержит все необходимые разделы, изложена на 150 страницах текста, иллюстрирована 20 таблицами и 19 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка литературы, включающего 213 источников, в том числе 172 иностранных.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Приведенные в диссертации данные имеют как теоретическое, так и практическое значение. Автор работы в результате выполненных экспериментальных исследований расширил существующие представления о фармакологической активности новых биологически активных веществ из группы производных тиадиазола. Показана перспективность поиска среди новых аминокислотных производных тиадиазола обезболивающих и противовоспалительных средств, отличающихся низкой ульцерогенностью.

Результаты данного исследования позволяют рекомендовать новое аминокислотное производное тиадиазола для проведения дальнейших расширенных доклинических исследований эффективности и безопасности в качестве перспективного нестероидного противовоспалительного средства.

Материалы диссертации используются в научно-исследовательской работе кафедры управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

По результатам исследований получен 1 патент РФ на изобретение и 3 свидетельства на базы данных.

### **Рекомендации по использованию результатов в науке и практике**

Принимая во внимание новизну выполненного автором диссертационного исследования, следует рекомендовать использование основных выводов и положений работы в учебном процессе медицинских вузов, прежде всего при изучении вопросов разработки новых НПВС. Полученные результаты могут быть использованы для дальнейших научных исследований по созданию новых аминокислотных производных тиадиазола и оценке их безопасности и фармакологической активности.

### **Замечания и вопросы**

В целом диссертационная работа производит положительное впечатление, она построена по традиционному плану, изложена грамотным научным языком и соответствует всем необходимым требованиям. Однако, в

диссертации встречаются ошибки, опечатки, повторяются однотипные фразы.

Вопросы:

1. Противовоспалительная активность ацексазоламида, вероятно, связана с влиянием на ЦОГ. Можно ли объяснить низкую ульцерогенность соединения его селективностью в отношении ЦОГ-2?

2. С чем Вы связываете наличие противоаллергической активности у ацексазоламида?

Замечания редакционного характера и уточняющие вопросы не влияют на научную значимость выполненной работы.

### Заключение

Диссертация Попова Никиты Сергеевича «Фармакологические эффекты нового аминокислотного производного триадиазола» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по разработке новых безопасных нестероидных противовоспалительных средств, обладающих выраженной противовоспалительной и обезболивающей активностью, что имеет большое значение для фармакологии. Диссертация соответствует критериям, установленным пунктами 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, для кандидатских диссертаций, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 8 от 06 мая 2019 г.

Заведующий кафедрой фармакологии  
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор



В.Е. Новиков

Подпись профессора В.Е. Новикова заверяю

Начальник управления кадров  
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России



Т.Ю. Филатова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

"Смоленский государственный медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28,

Телефон: +7 (481) 255-02-75

E-mail: adm@smolgm.ru

