

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России Сергея Владимировича Оковитого на диссертацию Лифановой Юлии Викторовны «Фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы нового к-опиоидного агониста РУ-1205», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Терапия выраженного болевого синдрома является сложной медицинской проблемой. Это обусловлено не только достаточно узким спектром используемых препаратов, но и их неблагоприятными побочными эффектами. Непродолжительный прием опиоидов может сопровождаться побочными эффектами: угнетением дыхания, гипотонией, дискинезией, мышечной ригидностью. Хронический прием агонистов опиоидных рецепторов сопровождается развитием наркотической зависимости, что ограничивает их применение. Это создает значительные трудности для пациентов, которым необходима паллиативная помощь с использованием опиоидов, значительно снижая доступ к данным препаратам.

Для уменьшения числа неблагоприятных последствий, связанных с применением неселективных агонистов опиоидных рецепторов, ведутся исследования по созданию новых лекарственных форм существующих препаратов и разработке принципиально новых соединений с обезболивающим действием. Одной из перспективных альтернатив традиционным опиоидам считаются смещенные агонисты каппа-опиоидных рецепторов. Эти соединения характеризуются высоким уровнем обезболивающей активности, низкой частотой возникновения побочных реакций и возможностью создания лекарственной формы для перорального приема.

Решение проблемы разработки эффективного опиоидного анальгетика, не обладающего наркогенным потенциалом, позволит значительно улучшить

качество жизни пациентов и сократить социально-экономические издержки, обусловленные проблемой наркомании.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, актуальность диссертационной работы Лифановой Ю.В. не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выносимые автором на защиту, убедительно доказаны в проведенной научной работе, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования – экспериментальное изучение фармакологических и токсикологических свойств твердой лекарственной формы нового каппа-опиоидного агониста, производного бензимидазола –соединения РУ-1205.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертации были представлены и обсуждены на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием: на VII Всероссийской научно-практической конференции «Беликовские чтения» (Пятигорск, 04–05 декабря 2018 года); 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 24–27 апреля 2019 года); XXIV Региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области (Волгоград, 09 декабря 2019 года); научной конференции «Современное состояние проблем фармации и фармакологии Дальнего Востока России и стран Азиатско-Тихоокеанского региона» в рамках I Дальневосточного международного медицинского конгресса (13 октября 2020 года, г. Хабаровск); 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов: «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 14–16 октября 2020 года); XXV Региональной Конференции молодых учёных и исследователей Волгоградской области (Волгоград, 24 ноября 2020 года); 79-й

международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов: «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 21–23 апреля 2021 года); 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «Медхим-Россия 2021» (Волгоград, 16–19 мая 2022 года); VI съезде фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства» (Московская область, 20–24 ноября 2023 года).

Полученные данные о фармакологических и токсикологических свойствах каппа-опиоидного агониста – соединения РУ-1205 в твердой лекарственной форме используются в научно-исследовательской работе отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, включены в учебно-методический комплекс, реализуемый на кафедрах ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России: фармакологии и биоинформатики, фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, а также организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Автором исследованы некоторые фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы соединения РУ-1205, включая активную фармацевтическую субстанцию (АФС) и гранулят таблеток (ГТ). Было впервые установлено взаимодействие данного соединения с адъювантными препаратами и экспериментальным путем доказано отсутствие у него тенденции к формированию зависимости как у агониста каппа-опиоидных рецепторов U₅₀₄₈₈.

Кроме того, диссертантом проведен широкий спектр исследований токсикологического профиля соединения РУ-1205, включая хроническое воздействие на разные виды лабораторных животных — крысах обоих полов

(использовалась активная фармацевтическая субстанция) и кроликах обоих полов (гранулят таблеток). Проведена оценка влияния препарата на репродуктивную функцию самцов и самок крыс, а также его эмбриотоксического и фетотоксического воздействия на ante- и постнатальном этапах развития потомства крыс. Проведено изучения влияния соединения на геном отдельных клеток крыс в тесте ДНК-комет.

Достоверность результатов, выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений и подтверждается корректным планом исследования, достаточным объемом выборки в каждом конкретном эксперименте, а также рациональным выбором методов статистической обработки данных.

Полученные в ходе исследования результаты сопоставлены с имеющимися литературными данными, объективно интерпретированы, корректно изложены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Создание смещённых агонистов опиоидных рецепторов с целью последующего введения в медицинскую практику относится к числу значимых социальных проектов и приоритетных направлений научного и технологического прогресса.

Материалы, полученные в ходе текущего исследования относительно фармакологических и токсикологических характеристик твердой лекарственной формы соединения РУ-1205 (включая активную фармацевтическую субстанцию и гранулят таблеток), могут служить основой для подготовки регистрационного досье потенциального нового лекарственного средства — РУ-1205.

Проведенное Лифановой Ю.В. исследование определяет полученные результаты в качестве значимых для науки и практики, и является серьезным

вкладом в решение проблемы создания безопасного анальгетика из числа смещённых агонистов каппа-опиоидных рецепторов.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Лифановой Ю.В. написана в классическом стиле, изложена на 182 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 72 таблицами. Состоит из введения, 9 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования и собственных результатов, обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка использованной литературы, состоящего из 156 источников.

Введение диссертации ясно формулирует значимость выбранной темы, исходя из которой определены цель и восемь конкретных исследовательских задач. Поставленные задачи согласуются с общей целью и способствуют её достижению.

Первая глава работы представляет собой литературный обзор, подготовленный автором на основе авторитетных отечественных и зарубежных научных публикаций. Основное внимание уделено исследованию смещенных агонистов каппа-опиоидных рецепторов, особенно производных бензимидазола (N9-замещенных имидазо1,2-абензимидазолов), и изучению их фармакологических особенностей.

Во второй главе описываются материалы и методы научной работы, представлена информация об используемых реактивах и оборудовании. Все методы и дизайн исследования отвечают поставленной цели и задачам исследования. Количество животных в экспериментальных группах достаточно для статистической обработки материала.

Третья глава посвящена изучению анальгетических свойств твердых лекарственных форм изучаемого соединения. Показано, что РУ-1205 проявляет обезболивающее действие в тестах соматической боли, оказывая каппа-рецептор-опосредованный анальгетический эффект, равный показателями препаратов сравнения. Важно отметить, что при введении

одновременно с антагонистом каппа-опиоидных рецепторов (норбиналтофином) обезболивающее действие изучаемого соединения блокировалось до значений группы контроля.

В четвёртой главе представлены результаты изучения влияния различных адъювантных препаратов на выраженность обезболивающего эффекта АФС РУ-1205 на модели соматогенной боли. Были исследованы комбинации с различными адъювантами. При комбинации РУ-1205 с клонидином и мидазоламом отмечено значительное усиление анальгетических свойств. Ослабление обезболивающего эффекта наблюдалось при сочетании РУ-1205 с атропином, amitриптилином и карбамазепином.

В пятой главе представлены данные, подтверждающие отсутствие аверсивного и аддиктивного потенциала у твёрдой лекарственной формы РУ-1205. Выявлено отсутствие влияния у АФС РУ-1205 влияния на формирования дисфории или аддикции.

В шестой главе представлены данные об общей токсичности соединения РУ-1205 в форме активной фармацевтической субстанции (АФС) и гранулята таблеток (ГТ). При пероральном введении АФС и ГТ РУ-1205 в дозе 5 мг/кг не отмечено влияния на органы и системы организма крыс и кроликов обоих полов. В дозе 50 мг/кг отмечены единичные обратимые изменения печени. В группах животных, которым исследуемое вещество вводили в максимальной дозе 500 мг/кг, в 100 раз превышающей терапевтическую выявлены нарушения функций (по результатам теста гексеналовый сон) и морфологической структуры печени.

В седьмой главе рассмотрены возможные эффекты длительного введения РУ-1205 на репродуктивные функции крыс. Не выявлено негативного влияния АФС РУ-1205 в дозах 5, 50 и 500 мг/кг на генеративные функции животных: не отмечено негативного влияния на половую мотивационную активность, фертильность и на овуляторную цикличность крыс самок.

По результатам исследования антенатальной токсичности при пероральном введении беременным крысам не отмечено эмбрио- и фетотоксических свойств. Также не отмечено эмбриотоксического действия, которое регистрируется в постнатальном периоде развития потомства.

В восьмой главе представлены результаты проведенных исследований по оценке воздействия на геном отдельных клеток крыс методом ДНК-комет. Так, не было установлено негативного влияния АФС РУ-1205 при однократном внутрижелудочном введении в дозах 5, 50 и 500 мг/кг.

Следующая (девятая) глава посвящена обсуждению полученных результатов, в которой автором приводятся аргументы и сопоставления результатов исследования с работами зарубежных и отечественных авторов.

Заключение логично отражает основные результаты проведенных исследований и соответствует поставленным задачам, а также обозначает перспективные направления дальнейших исследований. Так, на основании проведенных исследований были рассчитаны максимальная рекомендованная доза (МРНД) и фармакологически активная доза (ФАД) для проведения клинических исследований.

В целом, работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром различных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной, – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследования выводы – аргументированными.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает все основные положения, этапы и результаты диссертационного исследования.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, отражающих основные результаты, в том числе 7 публикаций в изданиях из перечня, рекомендованного ВАК при Минобрнауки России

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) по следующим пунктам:

п. 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток;

п.7 Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств;

п. 9 - Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии.

Основные замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. На основании проведенных экспериментов автор приходит к выводу, что в дозе 5 мг/кг исследуемое вещество по анальгетической активности сопоставимо с морфином, тримеперидином и буторфанолом. Однако, учитывая, что эти препараты имеют отличающийся анальгетический потенциал, с каким из них все-таки более сопоставимо анальгетическое действие РУ-1205?
2. Для опиатов характерно развитие констипации или даже обстипации. Несмотря на то, что к-опиоидные агонисты имеют более низкий риск

развития подобных нежелательных явлений, не наблюдались ли подобные явления при использовании РУ-1205?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лифановой Юлии Викторовны на тему «Фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы нового к-опиоидного агониста РУ-1205» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Лифанова Ю.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-
фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации
доктор медицинских наук, профессор

ОКОВИТЫЙ Сергей Владимирович

«27» апреля 2025 г.

197022, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул.
Профессора Попова, д. 14 литера А, тел. 8 (812) 499-39-00, e-mail:
sergey.okovity@pharminnotech.com ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России



В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Оковитом Сергее Владимировиче по диссертации Лифановой Юлии Викторовны «Фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы нового к-опиоидного агониста RU-1205» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Оковитый Сергей Владимирович	1968, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии	доктор медицинских наук, профессор 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология,	1. A Simple Algorithm for Semiquantitative Analysis of Scored Histology Data in the R Environment, on the Example of Murine Non-Alcoholic Steatohepatitis Pharmacotherapy / V. A. Prikhodko, V. E. Karev, Yu. I. Sysoev [et al.] // Livers. – 2022. – Vol. 2, No. 4. – P. 412-424. – DOI 10.3390/livers2040031. – EDN AOZETZ. 2. Understanding the complex interplay of persistent and antipersistent regimes in animal movement trajectories as a prominent characteristic of their behavioral pattern profiles: Towards an automated and robust model based quantification of anxiety test data / M. I. Bogachev, A. I. Lyanova, A. M. Sinita [et al.] // Biomedical Signal Processing and Control. – 2023. – Vol. 81. – P. 104409. – DOI 10.1016/j.bspc.2022.104409. – EDN CBDPEK. 3. Фармакологический скрининг нового производного вальпроевой кислоты с использованием метода фармакоэнцефалографии у

