

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Лифановой Юлии Викторовны
«Фармакологические и токсикологические свойства твердой
лекарственной формы нового к-опиоидного агониста РУ-1205»,
представленной к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология**

Агонисты каппа-опиоидных рецепторов (КОР) могут стать альтернативой традиционным опиоидам – лигандам мю-рецепторов, которые используются для обезболивания различных групп пациентов. Однако без модификации пострецепторных взаимодействий применение агонистов КОР может ограничиваться из-за формирования дисфории/аверсии. Смещение агонизма в отношении белка бета-аррестина 2 и р38 митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) способно решить проблему выраженности побочных эффектов. Среди производных имидазобензимидазола обнаружен такой смещённый агонист КОР – соединение РУ-1205, для которого целесообразно расширенное изучение фармакологических и токсикологических свойств.

Автором установлено, что соединение РУ-1205 в виде твердой лекарственной формы (включая активную фармацевтическую субстанцию АФС и гранулят таблеток ГТ) проявляет такой же анальгезирующий эффект, как и препараты сравнения (морфин, тримеперидин, буторфанол). При этом РУ-1205 проявляет агонизм в отношении КОР, подтвержденный одновременным введением с селективным антагонистом КОР – норбиналторфимином. Вместе с тем было отмечено, что в тесте условнорефлекторного избегания места (УРИМ) отсутствуют предпосылки к формированию аверсии, аналогично селективному ингибитору р38 МАРК – соединению SB203580. В ходе изучения фармакологических свойств было исследовано лекарственное взаимодействие с адьювантными препаратами в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения. Клонидин и мидазолам при совместном однократном введении с АФС РУ-1205 в дозе 5 мг/кг значительно увеличивали латентный период отдергивания хвоста от теплового излучения. Однако атропин, амитриптилин и карбамазепин при совместном введении мышам с АФС РУ-1205 статистически значимо ослабляли обезболивающий эффект каппа-агониста в 0,4, 2,0 и 0,4 раза соответственно.

Для расчета стартовых доз при проведении клинических исследований необходимо опираться на результаты микроскопической оценки внутренних органов по окончании проведения экспериментов по изучению хронической токсичности. В группах животных, которым АФС и ГТ вводили ежедневно перорально в течение 3 месяцев, необратимых изменений в структуре и функциях внутренних органов крыс и кроликов не отмечено. В дозе 50 мг/кг у животных обоего пола отмечены единичные обратимые изменения в печени, при увеличении дозы до 500 мг/кг изменения носили выраженный характер, не исчезали через 1 месяц после отмены введения и сочетались с нарушениями функций печени. По результатам проведённых исследований определены стартовые дозы для проведения клинических исследований (МРНД 50 мг, ФАД 10 мг).

По результатам изучения параметров специфической токсичности не отмечено негативного влияния на генеративные функции самок и самцов крыс, проявлений эмбрио- и фетотоксического действия и повреждающего влияния на геном (тест ДНК-комет).

Новизна представленных результатов подтверждается 17 публикациями в центральной печати в том числе 7 статьями в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Работа выполнена на хорошем методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром использованных современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты – весьма убедительными, а сформулированные по итогам исследований выводы – аргументированными.

Таким образом, на основании автореферата можно заключить, что диссертационная работа Лифановой Юлии Викторовны «Фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы нового к-опиоидного агониста РУ-1205», представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, содержащее решение актуальной научной задачи в области фармакологии, и по своей новизне, объему выполненных работ, теоретической и практической значимости 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 её автор Лифанова Юлия Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Директор НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
З.Д.Н. РФ, член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор РАН

С.С. Перцов

«30» апреля 2025 года

Подпись д.м.н., профессора РАН, чл.-корр. РАН Сергея Сергеевича Перцова заверяю.
Учёный секретарь учёного совета ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий",
ведущий научный сотрудник,
кандидат биологических наук

Е.В. Васильева

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Адрес организации: 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8

Тел. +7(499) 151-18-81 E-mail: info@academpharm.ru