

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

Актуальность работы связана с поиском принципиально новых групп обезболивающих лекарственных средств. Альтернативой опиоидам, которые используются для терапии умеренной и сильной боли в медицинской практике последние два века могут стать смещённые агонисты каппа-опиоидных рецепторов (К-ОР). Они не вызывают привыкания и угнетения дыхания (за счёт смещения пострецепторного каскада и исключения участие белка β -аррестина 2), а также в отличие от полных агонистов К-ОР не вызывают дисфории. Ранее выявлено соединение-лидер, из числа производных имидазобензимидазола, – РУ-1205 с выраженной обезболивающей активностью. Для него разработана активная фармацевтическая субстанция (АФС) и создан гранулят таблеток (ГТ).

Автором проведена оценка фармакологической активности и безопасности твердых лекарственных форм РУ-1205: АФС и ГТ. Выявленная анальгетическая активность в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения и в тесте «горячая пластина» для АФС и ГТ равна препаратам сравнения (морфину, буторфанолу, тримеридину). При совместном введении с норбиналторфимином отмечено снижение обезболивающего эффекта РУ-1205, что свидетельствует о селективном агонизме в отношении К-ОР. При изучении взаимодействия АФС РУ-1205 с адьювантными препаратами (клонидином и мидазоламом) отмечено увеличение анальгетической активности.

По результатам изучения параметров острой токсичности (LD_{50}) АФС и ГТ РУ-1205 относятся к классу умеренно опасных веществ (ГОСТ 12.1.007-76). По истечении трех месяцев ежедневного перорального введения АФС и ГТ РУ-1205 и через один месяц отмены у крыс и кроликов обоего пола оценивали: общее состояние животных, прирост массы тела, пищевую, питьевую, а также поведенческую активность, гематологические и биохимические показатели периферической крови, электрофизиологические параметры активности сердца, функциональное состояние печени и почек (у крыс), морфологическое строение органов. В группах животных, получавших АФС и ГТ в дозе 5 мг/кг не установлено негативного влияния на вышеобозначенные параметры; в дозе 50 мг/кг выявлены обратимые изменения в печени; в дозе 500 мг/кг – дистрофические изменения печени, согласующиеся с результатом теста «гексеналовый сон» и биохимическими показателями крови. При исследовании репродуктивной токсичности АФС РУ-1205 в аналогичном диапазоне доз не зафиксировано негативного влияния на генеративную функцию самцов и самок крыс. Изучаемое соединение при пероральном введении беременным крысам не проявляет эмбрио- и фетотоксических свойств, а также не влияет на геном крыс (тест ДНК-комет).

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати подтверждена 17 публикациями в том числе 7 статьями в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертационная работа представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, является оригинальной, приведенные экспериментальные данные получены автором впервые. Положения, выносимые на защиту, обоснованы результатами исследований и заслуживают высокой оценки. Достоверность выводов не вызывает сомнений.

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 ее автор Лифанова Юлия Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Доктор медицинских наук по специальности 14.03.06.- Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
руководитель отдела нейropsychофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный Исследовательский Центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».



Воронина Татьяна Александровна

12.05.2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.А. Ворониной заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
ведущий научный сотрудник, канд. биол. наук



Васильева Е.В.

12.05.2025 г.

Адрес организации: 125315, Москва, Балтийская ул. д.8
Тел. +7(499) 1511881 E-mail: info@academpharm.ru

