



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022

тел.: +7 (812) 234-6868; факс: +7 (812) 234-9489; e-mail: iem@iemspb.ru; https://iemspb.ru

ОКПО 01897179 ОГРН 1037828000198 ИНН/КПП 7813045787/781301001

06.05.2025 № 424-6/07-21
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины»

доктор медицинских наук, профессор

Олег Николаевич Эргашев

«___» мая 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Институт экспериментальной медицины»

о научно-практической ценности диссертации

Лифановой Юлии Викторовны

на тему «Фармакологические и токсикологические свойства твердой
лекарственной формы нового к-опиоидного агониста РУ-1205»,

представленную к публичной защите на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Ю.В. Лифановой посвящена изучению фармакологических и токсикологических свойств нового производного имидазобензимидазола, агониста каппа-опиоидных рецепторов – соединения РУ-1205 в твердой лекарственной форме.

Согласно трехступенчатой терапии болевого синдрома на первом этапе (визуально-аналоговая шкала оценки боли, ВАШ 0-44 мм) назначают

нестероидные противовоспалительные средства и адьювантные препараты, на втором (ВАШ, 45-74 мм) – добавляют начальные дозы опиоидов, а на третьем (ВАШ 75-100 мм) боль купируется лишь сильнодействующими опиоидами. Однако, прием неселективных опиоидных анальгетиков сопровождается рядом побочных и нежелательных явлений таких как угнетение дыхания, тошнота, констипация, при длительном приеме также возможно формирование наркотической зависимости от лекарственных средств.

В настоящий момент активно ведется разработка новых лекарственных средств, лишенных наркогенного потенциала и не уступающих по силе уже зарегистрированным на рынке анальгетикам. Смещённые агонисты каппа-опиоидных рецепторов, в отличие от неселективных опиоидов не участвуют в формировании эйфории и дисфории и являются перспективной мишенью для создания новых лекарственных препаратов. Это определяет актуальность и востребованность настоящей работы.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Автором изучен ряд фармакологических и токсикологических свойств твёрдой лекарственной формы соединения РУ-1205 (активной фармацевтической субстанции – АФС и гранулята таблеток – ГТ). Так, впервые оценено взаимодействие изучаемого соединения с адьювантными препаратами и экспериментально подтверждено предположение об отсутствии у данного агониста каппа-опиоидных рецепторов аддиктивного потенциала.

Диссертантом проведено расширенное изучение токсикологических свойств соединения РУ-1205 в том числе хронической токсичности на двух видах животных (самцах и самках крыс – в виде активной фармацевтической субстанции, а также на самцах и самках кроликов – в виде гранулята таблеток). Оценено влияние изучаемого соединения на генеративную функцию самцов и самок крыс, а также его эмбрио- и

фетотоксическое действие в ante- и постнатальном периодах развития потомства крыс. Впервые изучено влияние на геном отдельных клеток методом ДНК-комет.

Полученные результаты следует оценить как новые, имеющие большое значение для фармакологии, клинической фармакологии и терапии в целом.

Значимость полученных результатов соискателем для развития фармакологии

Разработка смещенных агонистов опиоидных рецепторов с целью внедрения в клиническую практику можно отнести к социально-значимым и приоритетным направлениям научно-технологического развития.

Полученные в рамках настоящего исследования данные о фармакологических и токсикологических свойствах твердой лекарственной формы соединения РУ-1205 (АФС и ГТ) могут стать основой при составлении регистрационного досье на потенциально новый лекарственный препарат – РУ-1205.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Представленные результаты получены в ходе грамотно спланированного исследования.

Изучение токсикологических свойств поведено в трех дозах (5, 50, 500 мг/кг) с использованием достаточного для статистического анализа количества животных в каждой из экспериментальных групп. При проведении ДНК-комет теста окрашенные микропрепараты оценивали в дубликатах (на двух разных стеклах для тканей одного и того же животного).

Сформулированные в диссертации выводы подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы, адекватной статистической обработкой полученных данных.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Автором установлено, что анальгетический эффект изучаемого соединения в твёрдой лекарственной форме не уступает препаратам сравнения: тримеперидину, буторфанолу, морфину, рассматриваемым как классические опиоидные анальгетики. При изучении лекарственного взаимодействия выявлено, что клонидин и мидазолам усиливают обезболивающее действие АФС РУ-1205, в то время как атропин, amitриптилин и карбамазепин – снижают, а габапентин, галоперидол, метоклопрамид и диазепам не изменяют анальгетических свойств каппагогониста. Определен класс токсичности соединения РУ-1205: АФС и ГТ относятся к малотоксичным веществам.

При хроническом, трехмесячном его введении крысам и кроликам обоего пола в дозах 5 и 50 мг/кг не отмечено необратимых патологических изменений в клинических, лабораторных и морфологических показателях систем органов животных. По результатам исследования влияния соединения РУ-1205 в дозах 5 и 500 мг/кг на процессы репродукции крыс обоего пола патологического воздействия не отмечено. Активная фармацевтическая субстанция РУ-1205 в диапазоне доз 5–500 мг/кг не влияет на геном отдельных клеток крыс при внутрижелудочном введении в тесте ДНК-комет. Принимая во внимание полученные результаты, для соединения РУ-1205 определены максимальная рекомендованная начальная доза (МРНД) и фармакологически активная доза (ФАД) для проведения клинических исследований.

Результаты исследований Ю.В. Лифановой могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербургской государственном медицинском

педиатрическом университете МЗ РФ, НМИЦ перспективных оригинальных фармацевтических технологий (Москва), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа «Фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы нового к-опиоидного агониста РУ-1205» соответствует паспорту научной специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология 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. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность);

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

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основное содержание диссертационной работы отражено в 17 печатных работ, из них 7 в журналах из перечня, рекомендованного ВАК РФ. Публикации отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Структура и оформление работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов

исследования, полученных результатов и их обсуждения, а также включает заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы. Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста и содержит 27 рисунков и 72 таблицы. Библиографический указатель включает 156 источников, из них 67 отечественных, 89 иностранных.

В первой главе автор с учетом данных современных высокорейтинговых международных источников научной литературы привела литературный обзор по теме диссертации, посвященный актуальности обезболивания и проблемам поиска новых эффективных анальгетических средств. Особое внимание уделено поиску смещённых агонистов каппа-опиоидных рецепторов, в том числе среди производных бензимидазола (N9-замещенных имидазо[1,2-a]бензимидазола), и их фармакологическим свойствам.

Во второй главе подробно и детально описаны материалы и методы исследования, реактивы, представлена информация об используемых методиках и оборудовании. Обоснован выбор видов и количества животных. Выбранные автором методы адекватны поставленным задачам, современны, информативны, позволяют достичь поставленной цели.

В третьей главе автором рассмотрены анальгетические свойства твёрдых лекарственных форм изучаемого соединения. Для АФС и ГТ соединения РУ-1205 показана выраженная обезболивающая активность в тесте отдергивания хвоста от теплового излучения и в тесте горячая пластина. Полученные результаты позволяют сделать заключение о наличии у РУ-1205 каппа-опосредованной анальгетической активности равной препаратам сравнения (при одновременном введении с антагонистом каппа-опиоидных рецепторов – норбиналтофимином отмечено блокирование обезболивающей активности).

В четвертой главе приведены результаты изучения лекарственного взаимодействия с адьювантными препаратами на модели соматогенной

боли. Так, усиление обезболивающих свойств изучаемого соединения РУ-1205 (5 мг/кг) отмечено в комбинациях с клонидином (1 мг/кг) и мидазоламом (0,3 мг/кг), ослабление – с атропином (2,7 мг/кг), amitриптилином (3 мг/кг) и карбамазепином (15 мг/кг). Габапентин, галоперидол, метоклопрамид и диазепам не изменяют анальгетических свойств каппа-агониста.

В пятой главе приведены данные подтверждающие предположение об отсутствии у изучаемого соединения аверсивного и аддиктивного потенциала. В тесте условной реакции избегания места (УРИМ) при введении АФС РУ-1205 не отмечалось изменения длительности нахождения животного ни в одной из камер. Селективный агонист каппа-опиоидных рецепторов соединение U50,488, напротив, провоцировал избегание места, тогда как, при совместном введении высокоселективного ингибитора р38-МАР-киназы SB203580 и данного вещества на этапе обусловливания у животных не формировалось реакции избегания места, ассоциированного с введением веществ. Аналогичные данные получены в группе, одновременно получавшей АФС РУ-1205 и U50,488, которые согласуются с предварительным анализом *in silico*. В результате ранее проведенного докинг-анализа установлено, что энергия взаимодействия между РУ-1205 и каталитическим доменом р38-МАРК достаточно высока и сходна с энергией взаимодействия референтного препарата SB203580.

В шестой главе представлены данные об общетоксических свойствах соединения РУ-1205 в виде АФС и ГТ. Определены показатели полулетальных доз, на основании которых АФС и ГТ РУ-1205 относятся к классу малотоксических веществ. При хроническом (3 месяца) пероральном введении АФС и ГТ РУ-1205 в дозе 5 мг/кг крысам и кроликам обоего пола не отмечено влияния на строение, функции органов и систем животных. В дозе 50 мг/кг микроскопически фиксировались единичные обратимые изменения печени; АФС и ГТ в дозе 500 мг/кг провоцировали необратимые

отклонения в функциях (по результатам функциональных тестов) и морфологическом строении печени.

В седьмой главе рассмотрено влияние изучаемого соединения на репродуктивные функции крыс при длительном введении и не установлено негативного влияния АФС РУ-1205 в дозах 5, 50 и 500 мг/кг на генеративные функции самок и самцов крыс. Также не отмечено эмбрио- и фетотоксического действия изучаемого каппа-агониста в анте- и постнатальном периодах развития потомства крыс.

В восьмой главе описаны результаты исследований влияния АФС РУ-1205 в дозах 5, 50 и 500 мг/кг при пероральном введении на геном самок и самцов крыс. При анализе полученных экспериментальных данных щелочного гель-электрофореза отдельных клеток (тест ДНК-комет) не установлено статистически значимого дозозависимого увеличения показателя повреждения (%ДНК) в хвостах комет для всех экспериментальных точек на препаратах анализируемых органов, таким образом, влияния на геном крыс не зафиксировано.

В девятой главе приведено обсуждение результатов настоящего исследования с подробным анализом и сопоставлением с литературными источниками.

Диссертация завершается заключением, где на основании полученных данных острой и хронической токсичности была спрогнозирована безопасность соединения РУ-1205 в виде АФС и ГТ для человека при проведении клинических исследований и рассчитаны МРНД и ФАД. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и заключения диссертанта следует признать высокой, что обеспечивается как количеством полученного в ходе исследований материала, так и качеством его обработки.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

1. В работе показано, что мидазолам усиливает обезболивающее действие АФС РУ-1205 в 1,6 раза, в то время как диазепам не изменяет анальгетических свойств каппа-агониста (даже их немного снижает). Механизм действия обоих производных бензодиазепина сходен, они действуют через бензодиазепиновый сайт ионофора $\text{GABA}_A/\text{Cl}^-$. Чем автор может объяснить разницу в эффектах двух бензодиазепиновых соединений?
2. Что известно о фармакокинетике РУ-1205 при приеме внутрь, как долго проявляется его анальгетический эффект? Просьба уточнить.
3. По каким показаниям планируется применять РУ-1205 (на первом этапе при проведении клинических испытаний) и следует ли следовать ограничениям по показаниям, характерным для опиоидных анальгетиков?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лифановой Юлии Викторовны на тему «Фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы нового κ -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 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор Ю.В. Лифанова заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв заслушан и одобрен на совместном заседании лабораторий общей фармакологии, химии и фармакологии лекарственных веществ, биохимической фармакологии и химии и нанотехнологий ФГБНУ «ИЭМ», протокол №4/2025 от «24» апреля 2025 года.

Шабанов Петр Дмитриевич,
доктор медицинских наук 3.3.6 (14.00.25), профессор, заведующий лабораторией биохимической фармакологии ФГБНУ «ИЭМ»

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Подпись профессора П.Д. Шабанова удостоверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «ИЭМ»
кандидат медицинских наук, доцент



Е.М. Углева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины»

Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес организации: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.

Телефон: 8 (812) 234-68-68, e-mail: iem@iemspb.ru, pdshabanov@mail.ru

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

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ

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

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, ФГБНУ «ИЭМ»
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание	Эргашев Олег Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, и.о. директора
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Шабанов Петр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор 3.3.6 (14.00.25), профессор, заведующий лабораторией биохимической фармакологии
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	<ol style="list-style-type: none">1. Разенкова, В. А. Морфологические изменения ГАМКергических структур головного мозга крысы в ходе постнатального развития / В. А. Разенкова, Д. Э. Коржевский // Нейрохимия. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 59-69. – DOI 10.31857/S1027813322010101. – EDN EZJMQC.2. Федорова, Н.Д. Влияние белков острой фазы воспаления на активность нейтрофилов периферической крови / Н.Д. Федорова, Д.А. Сумбатян, А.В. Соколов [и др.] // Биофизика. – 2023. – Т. 68, № 3. – С. 522-528. – DOI 10.31857/S0006302923030146. – EDN FRZBBU.3. Исследование анальгетической активности новых лигандов NMDA-рецепторного комплекса / Е. Е. Яковлева, М. Камалова, М. А. Брусина [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и

лекарственной терапии. – 2024. – Т. 22, № 2. – С. 171-178. – DOI 10.17816/RCF624859. – EDN TZSITU.

4. Шабанов, П.Д. Простой количественный метод оценки активности подкрепляющих систем мозга по реакции самостимуляции / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, Я.Б. Лихтман // Наркология. 2024; 23(4): 36-43. DOI: 10.25557/1682-8313.2024.04.36-43
5. Sizov, V.V. A method for training rats to electrical self-stimulation in response to raising the head using a telemetry apparatus to record extracellular dopamine levels / V.V. Sizov, A.A. Lebedev, S.S. Pyurveev [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2024. Т. 54. № 1. С. 52-60. DOI: 10.1007/s11055-024-01568-z
6. Pyurveev, S.S. Intranasal administration of ghrelin receptor antagonist [D-Lys-3]-GHRP-6 reduces the manifestations of impulsivity and compulsivity induced by maternal deprivation in rats / S.S. Pyurveev, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov, P.D. Shabanov // Research Results in Pharmacology. 2024. V. 10(2). P. 97–105. <https://doi.org/10.18413/rpharmacology.10.448>
7. Айрапетов, М.И. Влияние рифампицина на экспрессию генов системы Toll-подобных рецепторов в структурах головного мозга крысят с пренатальным воздействием алкоголя / М. И. Айрапетов, С. О. Ереско, А. А. Михайлова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 75-86. – DOI 10.15789/1563-0625-EOR-2935. – EDN RTABAC.

Адрес ведущей организации

Индекс	197376
Город	г. Санкт-Петербург
Улица	ул. Академика Павлова
Дом	12
Телефон	8 (812) 234-68-68
e-mail	iem@iemspb.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Заместитель директора ФГБНУ «ИЭМ»
по научной работе
член-корреспондент РАН,
доктор биологических наук



Ирина Николаевна Сивак

«14» марта 2025 года