

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора РАН, заведующей лабораторией лекарственной токсикологии ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий" Колик Ларисы Геннадьевны 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

Создание высокоэффективных и безопасных опиоидных анальгетиков остается «вызовом» для современной фармакологии. Каппа-опиоидные рецепторы (КОР) рассматриваются в качестве перспективной молекулярной мишени для поиска новых обезболивающих лекарственных средств, лишенных побочных эффектов неселективных агонистов опиоидных рецепторов. Концепция смещенной передачи сигналов, то есть идея о том, что определенные агонисты могут стабилизировать конформации КОР, избирательно задействуя лишь один сигнальный путь, открыла возможность разработки высокоэффективных агонистов КОР для фармакотерапии острой и хронической боли при отсутствии дисфории, которые зависят от активации пострецепторного β -аррестинового пути с последующим фосфорилированием митоген-активируемой протеинкиназы р38. В результате многочисленных исследований было высказано предположение, что смещение агонистов КОР в сторону активации G-белка, не задействуя передачу сигналов посредством β -аррестина, будет более безопасным способом купирования болевой реакции.

Разработка отечественного сильнодействующего опиоидного анальгетика, лишенного аддиктивного и авersiveного потенциала, позволит повысить эффективность обезболивания и качество жизни у населения различных возрастных групп. Для получения разрешения на проведение I фазы клинических исследований необходимо располагать данными доклинических исследований о фармако-токсикологических свойствах новых

соединений, в том числе в готовых лекарственных формах. Принимая во внимание вышеизложенное, актуальность диссертационной работы Ю. В. Лифановой не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов

В рамках диссертационного исследования при изучении фармакологической активности нового смещенного агониста каппа опиоидных рецепторов впервые, во-первых, доказана его эффективность в виде гранулята таблеток в опытах *in vivo*; во-вторых, при термическом раздражении ноцицепторов на супраспинальном уровне показан каппа-опосредованный механизм анальгетического действия РУ-1205; в третьих, выполнена оценка лекарственного взаимодействия активной фармацевтической субстанции (АФС) РУ-1205 с различными группами адьювантных препаратов, что позволило выявить модулирующее влияние клонидина, мидазолама, атропина, amitriptилина и карбамазепина на обезболивающее действие РУ-1205, подробно охарактеризовать механизм фармакологического взаимодействия, а также продемонстрировать иной профиль лекарственного взаимодействия по сравнению с морфином. В-четвертых, с помощью теста для оценки вторичных подкрепляющих/аверсивных свойств психотропных веществ установлено, что РУ-1205 при субхроническом введении в виде АФС в эффективной дозе, не вызывал ассоциированного с действием изучаемого соединения отвращения места, что свидетельствует об отсутствии у РУ-1205 способности к формированию негативной аверсивной реакции. При совместном введении с агонистом каппа-опиоидных рецепторов U-50,488, индуцирующим отвращение к месту, РУ-1205 в виде АФС, подобно селективному ингибитору митоген-активируемой протеинкиназы p38 (соединение SB203580), препятствовал формированию аверсивной реакции каппа-агониста, что, вероятно, связано с ингибирующим влиянием на p38-МАР-киназу.

Изученные общетоксические свойства соединения РУ-1205 в виде АФС и гранулята таблеток при однократном внутрижелудочном введении мышам и крысам позволили отнести изучаемое соединение к 3-му умеренно опасному

классу токсичности. Согласно данным исследования хронической токсичности нового смещенного агониста КОР, при 3-х месячном пероральном введении РУ-1205 в виде АФС и гранулята таблеток в эффективной дозе 5 мг/кг крысам и кроликам обоего пола не отмечено влияния на строение, а также функции органов и систем животных; в дозе 50 мг/кг – фиксировали единичные обратимые изменения в печени; в дозе 500 мг/кг – регистрировали необратимые отклонения в функциональной активности и морфологическом строении печени у двух видов животных.

В данной работе впервые были исследованы параметры специфической токсичности АФС РУ-1205. При оценке репродуктивной токсичности РУ-1205 не отмечено негативного влияния в терапевтической дозе 5 мг/кг на показатели генеративных функций крыс самцов и самок, а также не установлено влияния на развитие потомства в антенатальном и постнатальном периодах. При оценке генотоксических свойств РУ-1205 в дозах 5, 50 и 500 мг/кг при внутрижелудочном введении с помощью метода ДНК-комет не зафиксировано увеличения показателя повреждения %ДНК в хвостах комет на препаратах анализируемых органов крыс.

Научно-практическая значимость полученных результатов

Разработка оригинальных отечественных смещённых агонистов каппа-опиоидных рецепторов, ориентированная на последующее внедрение в клиническую практику, представляет социально значимый проект и входит в число ключевых направлений научно-технического развития РФ.

Результаты исследования, посвященного расширенному изучению фармакологического профиля, включающего оценку лекарственного взаимодействия и подтверждение механизма действия в опытах *in vivo*, а также лекарственной безопасности твёрдой лекарственной формы соединения РУ-1205 (активной фармацевтической субстанции и гранулята таблеток), служат основой для формирования регистрационного досье нового препарата для купирования умеренного и выраженного болевого синдрома.

Таким образом, исследование Ю.В.Лифановой позволяет квалифицировать полученные экспериментальные данные как важные для теоретической и прикладной медицины, внося существенный вклад в решение актуальной задачи разработки эффективного и безопасного опиоидного анальгетика, лишенного способности к формированию лекарственной зависимости.

Обоснованность и достоверность основных положений исследования

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, аргументированы результатами научной работы, 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 агониста каппа-опиоидных рецепторов из ряда производных бензимидазола (соединение РУ-1205).

Полученные в ходе исследования результаты Ю.В.Лифановой, изложены в 17 печатных работах, в том числе в 7 публикациях, соответствующих критериям и вошедших в список журналов, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Основные положения диссертационной работы представлены на девяти всероссийских научных конференциях, в том числе с международным участием.

Результаты исследования Ю.В. Лифановой в настоящее время 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.

Степень достоверности и надежность результатов обеспечивается достаточным количеством биологических и технических повторов, а также выбором адекватных методов статистического анализа.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Ю.В. Лифановой написана в классическом стиле, 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. Работа изложена на 182 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 72 таблицами.

Во введении дается четкое обоснование актуальности и значимости выбранной темы, исходя из которой определены цель и сформулированы восемь задач, решение которых согласуется с общей целью и способствует её достижению.

Первая глава посвящена обзору современных данных литературы, подготовленным автором на основе анализа отечественных и зарубежных научных публикаций о значимости обезболивающей терапии и трудностях поиска новых высокоэффективных анальгетиков. После подробного описания строения, подтипов, локализации в ЦНС и функции каппа-опиоидных рецепторов, дается характеристика положительным и отрицательным свойствам отдельных агонистов КОР, включая исторический аспект разработки анальгетиков. 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 подробно описаны материалы и методы научной работы, представлена информация об используемых реактивах и оборудовании. Указанное количество лабораторных животных в экспериментальных группах достаточно для проведения статистической

обработки результатов. Учитывая выбранные объекты исследования, на этапе подготовки и планирования диссертационного исследования Ю.В. Лифановой получен допуск для работы с наркотическими средствами (Удостоверение № 180001802281 от 21.02.2019 г. «Порядок и правила осуществления деятельности, связанной с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров»).

Третья глава посвящена изучению анальгетических свойств твердых лекарственных форм изучаемого соединения. Активная фармацевтическая субстанция (АФС) и гранулят таблеток (ГТ) соединения РУ-1205 демонстрируют обезболивающее действие в тестах для оценки острой соматической боли («отдергивание хвоста», «горячая пластина»), при этом РУ-1205 проявляет КОР-опосредованный анальгетический эффект, сопоставимый по выраженности действия с референтными препаратами.

В четвёртой главе описано влияние адъювантных препаратов на анальгетические свойства АФС РУ-1205 на модели соматической боли (спинальный уровень ноцицептивной реакции).

В пятой главе представлены экспериментальные данные изучения способности РУ-1205 в виде АФС к формированию условной реакции избегания места (УРИМ), что является показателем возможных нежелательных авersive свойств препаратов опиоидного ряда. Полученные данные указывают на отсутствие у РУ-1205 авersive свойств, что выгодно отличает новый смещенный агонист КОР от селективного агониста КОР соединения U-50,488, вызывающего сокращение времени пребывания в камере, ассоциированной с действием вещества.

Шестая глава посвящена изучению общетоксических свойств РУ-1205, в частности, оценке острой и хронической токсичности АФС и ГТ РУ-1205 при внутрижелудочном введении в соответствии с ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ, включающем получение доказательств безопасности лекарственного средства.

В седьмой главе представлены результаты оценки влияния РУ-1205 на репродуктивные системы и генеративную функцию крыс. Изучаемое соединение вводили перорально половозрелым животным: самцам (2 месяца), самкам (15 дней) в дозах 5 мг/кг и 500 мг/кг, уделяя внимание таким показателям как половое поведение, фертильность и овуляторная цикличность (для самок). Отмечена тенденция положительного влияния РУ-1205 на качество зачатия за счет снижения эмбриональной гибели плодов и повышения плодовитости у самок, а также мягкое активирующее действие на фертильность самцов. Приведены результаты изучения эмбриофетотоксического действия АФС РУ-1205, регистрируемого в антенатальный период развития плодов, а также эмбриотоксического действия АФС РУ-1205, регистрируемого в постнатальном периоде развития потомств .

В восьмой главе показаны результаты изучения влияния РУ-1205 на геном отдельных клеток крыс обоего пола при пероральном введении АФС в дозах 5, 50 и 500 мг/кг методом щелочного гель электрофореза (метод ДНК-комет).

В девятой главе, посвященной детальному рассмотрению и обсуждению полученных результатов, автор приводит обоснования и сравнение собственных данных с результатами аналогичных исследований в российских и иностранных источниках литературы.

В общем заключении отражены наиболее важные теоретические и практические результаты диссертации, приведено обобщение основных результатов выполненного исследования, которое согласуется с целями и задачами работы и определяет перспективы дальнейших научных изысканий. В частности, определены фармакологически активная доза (ФАД) и максимальная рекомендованная доза (МРНД), которые необходимы для организации и проведения 1-го этапа клинических исследований.

Формулировки выводов ясные и последовательные, они естественным образом следуют из ключевых теоретических положений автора, отвечают целям и задачам проведенного исследования.

Диссертационная работа изложена хорошим грамотным языком. Ее главы последовательно связаны между собой и дополнены наглядными иллюстрациями — графиками и таблицами, облегчающими восприятие материала. Исследование характеризуется целостностью, внутренней логикой и законченностью.

Автореферат отражает содержание диссертационной работы и раскрывает ее основные положения. Следует, однако, отметить в автореферате (на стр.8) неудачное представление результатов на рис.1-2.

Принципиальных критических замечаний к работе нет.

В плане научной дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор теста «отдергивания хвоста» (спинальный уровень ноцицепции) при анализе лекарственного взаимодействия с адьювантными препаратами, а не теста «горячая пластина» (супраспинальный уровень ноцицепции), на котором доказан опиоидергический компонент механизма действия РУ-1205?
2. Одним из существенных препятствий для разработки селективных агонистов каппа-опиоидных рецепторов, помимо дисфории, остается их способность вызывать тревожно-депрессивное поведение, регистрируемое в эксперименте у грызунов в тестах «приподнятый крестообразный лабиринт» и «вынужденное плавание». Классические агонисты КОР, например, U-50,488, вызывают эти нежелательные эффекты в дозах, близких к анальгетическим. Располагаете ли Вы данными о возможных подобных побочных эффектах АФС РУ-1205 в диапазоне терапевтических доз?

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Ю.В.Лифановой 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.

Соответствие содержания автореферата положениям диссертации

Автореферат подготовлен согласно стандартам оформления, раскрывает ключевые аспекты проведенного исследования, согласуется с содержанием, идеями основной части диссертации и выводами, соответствует регламентированным требованиям, изложенным в Положении о порядке присвоения ученых степеней, утвержденном Высшим аттестационным комитетом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

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 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым

к кандидатским диссертациям. Автор Лифанова Ю.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Оппонент

Доктор биологических наук (14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)), профессор РАН, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии
ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий" Л.Г. Колик

Подпись доктора биологических наук, профессора РАН Колик Л.Г. заверяю:

Учёный секретарь
учёного совета ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий",
ведущий научный сотрудник,
кандидат биологических наук Е.В. Васильева

« 30 » апреля 2025 года

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

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

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

Официальный сайт: <https://www.academpharm.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 ВолГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации Лифановой Юлии Викторовны «Фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы нового к-опиоидного агониста РУ-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
Колик Лариса Геннадьевна	1972, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», заведующая лабораторией лекарственной токсикологии	доктор биологических наук, профессор РАН, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	1. Влияние производных аминокислот на индуцированную морфинем анальгезию у мышей / Л. Г. Колик, А. В. Надорова, И. В. Чернякова, Е. А. Вальдман // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54, № 4. – С. 15-19. – DOI 10.30906/0023-1134-2020-54-4-15-19. 2. Производное аминокислот гинтан ослабляет морфин-индуцированную гиперлокомоторную реакцию, модулируя активность дофаминергической и серотонинергической систем / Л. Г. Колик, А. В. Надорова, В. Б. Наркевич, В. С. Кудрин // Нейрохимия. – 2020. – Т. 37, № 1. – С. 54–63. DOI: 10.31857/S1027813320010136. 3. Генотоксичность опиатов: исследование морфина на мышах / Н. О. Даугель-Дауге, А.К. Жанатаев, Л.Г. Колик // Вопросы наркологии. – 2021. – № 6(201). – С. 67–76. – DOI: 10.47877/0234-0623_2021_06_67. 4. Генотоксичность психотропных лекарств в экспериментальных и клинических исследованиях / А. Д. Дурнев, Н. В. Еремина, А. К. Жанатаев, Л. Г. Колик // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 10. – С. 7–16. DOI 10.17116/jnevro20221221017. 5. Пептидный аналог тафтинсина селанк ослабляет аверсивные признаки отмены морфина у крыс / М.А. Константинопольский, И.В. Чернякова, Л.Г. Колик // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. –

			2022. - Т. 173, № 6. - С. 714-718. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-6-714-718.
			6. Исследование спектра фармакологической активности нового оригинального миметика NT-3 дипептида ГТС-302 / Д. М. Никифоров, П.Ю. Поварнина, Т.А. Гудашева, А.В. Надорова, Л.Г.Колик , Е.А. Вальдман, Ю.В. Вахитова., С.Б. Середенин // Медицинский академический журнал. - 2023. - Т. 23, № 2. С. 87-99. DOI: 10.17816/MAJ430197.
			7. Влияние цикло-L-пролилглицина на пороги болевой реакции и морфин-индуцированную анальгезию у инbredных мышей линий BALB/c и C57Bl/6 / А. В. Надорова, К.Н. Колясникова, И.В. Чернякова, Л.Г. Колик // Фармакокинетика и фармакодинамика. - 2024. - № 3. - С. 57-66. DOI: 10.37489/2588-0519-2024-3-57-66

Согласна на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

Оппонент

Доктор биологических наук (14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология), профессор РАН, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий"

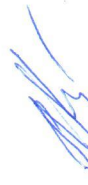
Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Подпись доктора медицинских наук Колик Ларисы Геннадьевны удостоверяю:
Учёный секретарь учёного совета ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий", ведущий научный сотрудник, кандидат биологических наук

« 14 » марта 2025 года

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

Адрес организации: 117198, 125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, д.8, Тел.: +7(499)151-18-81 E-mail: info@academpharm.ru Официальный сайт: <https://www.academpharm.ru/>


Л.Г. Колик


Л.Г. Колик



Е.В. Васильева