

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**

Поиск и разработка сильнодействующих анальгетических препаратов не теряют своей актуальности вот уже многие десятилетия. Во время пандемии вируса COVID-19 резко возросло число смертей от передозировки опиоидами из-за пристрастия, самолечения и побочных эффектов (угнетения дыхания и др.). Альтернативой применяемым агонистам мю-опиоидных рецепторов (ОР) могут стать смещённые агонисты каппа-ОР. Они не вызывают дисфории, свойственной полным агонистам, из-за смещения сигнального пострецепторного пути и исключения участие белка β -аррестина 2.

Среди производных морфолиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола выявлено соединение, являющееся смещённым агонистом каппа-ОР, под лабораторным шифром РУ-1205. Для него разработана активная фармацевтическая субстанция (АФС) и создан гранулят таблеток (ГТ).

Автором проведена оценка лекарственной активности и безопасности твердых лекарственных форм: АФС и ГТ РУ-1205. Так, установлено, что обезболивающая активность равна препаратам сравнения (морфину, буторфанолу, тримеридину) в тестах соматогенной боли и подтверждена селективность в отношении каппа-ОР при совместном введении с норбиналторфимином. По результатам оценки лекарственного взаимодействия с адьювантными препаратами автором зафиксировано увеличение обезболивающего эффекта при введении АФС РУ-1205 с клонидином и мидазоламом. В тесте условнорефлекторного избегания места не отмечено изменений, подтверждающих наличие аверсивного потенциала АФС РУ-1205.

При оценке лекарственной безопасности было установлено, что АФС и ГТ РУ-1205 относятся к классу умеренно опасных веществ (ГОСТ 12.1.007-76). При длительном пероральном введении крысам и кроликам обоего пола (3 месяца и 1 месяц после отмены введения) АФС и ГТ в дозах 5, 50 и 500 мг/кг проведено определение влияния РУ-1205 на ряд показателей (общее состояние животных, прирост массы тела, пищевую и питьевую активность, поведенческую активность, гематологические и биохимические показатели периферической крови, электрофизиологические параметры активности сердца, функциональное состояние печени и почек, морфологическое строение органов). В группах животных, получавших АФС и ГТ в минимальной дозе не зафиксировано никакого негативного влияния; в дозе 50 мг/кг обратимые изменения в печени; в максимальной дозе – дистрофические изменения печени, согласующиеся с результатом теста «гексеналовый сон». 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.

Дизайн исследования разработан и проведен с учётом современных методических и методологических требований. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе и конкретным задачам. Полученные результаты являются 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 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).

И.о. проректора по научной и инновационной работе,
заведующая кафедрой фармакогнозии,
фармацевтической технологии и биотехнологии
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



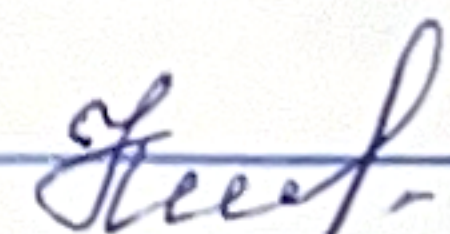
М.А. Самотруева

«06» сентября 2025 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121

Телефон: +7(8512) 66-94-78 e-mail: post@astgmu.ru

Подпись заверяю 
Учёный секретарь ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
д.м.н. профессор Кантемирова Б.И.