

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.02.005.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ЛИФАНОВОЙ ЮЛИИ ВИКТОРОВНЫ

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20.05.2025, протокол №21

О присуждении Лифановой Юлии Викторовне, гражданке Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы нового к-опиоидного агониста РУ-1205», по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 14.03.2025, протокол №9 диссертационным советом 21.2.005.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России), 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1, (совет утвержден приказом № 714/нк, от 02.11.2012, на период действия номенклатуры специальностей научных работников).

Соискатель Лифанова Юлия Викторовна 1994 года рождения. В 2018 году с отличием окончила ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по специальности 30.05.01 «Медицинская биохимия».

В период подготовки диссертации Лифанова Юлия Викторовна с 01.09.2018 по 30.06.2021 обучалась в очной аспирантуре на кафедре фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки 30.06.01 Фундаментальная медицина. В личном деле имеется диплом об окончании аспирантуры. Кандидатские экзамены (история и философия науки, иностранный язык, фармакология, клиническая фармакология) сданы на отлично. Решением Государственной экзаменационной комиссии присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

С 2019 г. и по настоящее время Лифанова Юлия Викторовна – ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России 19.12.2018, протокол № 4. Диссертационная работа Лифановой Юлии Викторовны «Фармакологические и токсикологические свойства твердой лекарственной формы нового к-опиоидного агониста РУ-1205» посвящена изучению актуальных вопросов экспериментальной фармакологии и токсикологии

Диссертационная работа выполнена в лаборатории токсикологии Научного центра инновационных лекарственных средств (НЦИЛС) ВолгГМУ и на кафедре фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Научный руководитель:

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Научный консультант:

Бугаева Любовь Ивановна – доктор биологических наук, с.н.с. по специальности токсикология, профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Официальные оппоненты:

Колик Лариса Геннадьевна – доктор биологических наук, профессор РАН, заведующая лабораторией лекарственной токсикологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;

Оковитый Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации;

– дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт экспериментальной медицины в своем положительном заключении, подписанным заведующим лабораторией биохимической фармакологии ФГБНУ «ИЭМ», д.м.н., профессором Шабановым П.Д. отмечает, что диссертация Лифановой Ю.В. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, что 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. Отзыв утвержден, подписан и.о. директора ФГБНУ «ИЭМ», д.м.н., профессором Эргашевым Олегом Николаевичем и заверен гербовой печатью учреждения.

Соискатель имеет 43 опубликованные работы. По теме диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ, 7 из которых в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Spasov A. A., Zvartau E. E., Grechko O. Iu., Semenova (Lifanova) Yu.V. et al. Spasov A. A. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity - compound RU-1205 // Research Results in Pharmacology. – 2020. – Vol. 6, No. 3. – P. 59-65. – DOI 10.3897/rpharmacology.6.54558. – EDN LJPCIZ.
2. Spasov A. A., Grechko O. Iu., Eliseeva N. V., Lifanova Yu. V. et al. Effect of adjuvant drugs on the analgesic activity of opioid morphine analgesics and compound RU-1205 // Research Results in Pharmacology. – 2021. – Vol. 7, No. 3. – P. 41-47. – DOI 10.3897/rpharmacology.7.68025. – EDN QPJMRN.
3. Бугаева Л. И., Лебедева С. А., Кузубова Е. А., Лифанова Ю.В. и др. Оценка безопасности каппа-опиоидного анальгетика -соединения РУ-1205 // Вестник

Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 111-117. – DOI 10.19163/1994-9480-2022-19-2-111-117. – EDN GCFTGW.

4. Лифанова Ю.В., Елисеева Н.В., Спасов А.А., и др. Влияние каппа-агониста опиоидных рецепторов – соединения РУ-1205 на генеративную функцию крыс-самцов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 20. - №4. – С. 152-156. doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-4-152-156

5. Верле О. В., Сиреканян А. Г., Елисеева Н. В., Лифанова Ю.В. и др. Влияние нового каппа-агониста (фторфенилпроизводное имидазо[1,2-а]бензимидазола) на геном крыс // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 42-50. – DOI 10.30895/1991-2919-2023-13-1-42-50. – EDN LLGGUD.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Перцова Сергея Сергеевича — д.м.н., член-корреспондента РАН, З.Д.Н. РФ, профессора, директора НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;

Покровского Михаила Владимировича — д.м.н., профессор, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», директора НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ»;

Бейера Эдуарда Владимировича — д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России;

Самотруевой Марины Александровны — д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России;

Вороной Татьяны Александровны — д.м.н., профессора, заведующего лабораторией нейрпсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;

Отзывы положительные, подтверждают научную и практическую значимость результатов исследования, критических замечаний и вопросов не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что сотрудники указанных организаций являются высококвалифицированными специалистами в области фармакологии, клинической фармакологии, имеют весомый личный опыт в изучении представленной в диссертационной работе актуальной проблемы, большое количество печатных работ, связанные с темой диссертации соискателя.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана методология комплексного анализа фармакологических и токсикологических свойств агониста каппа-опиоидных рецепторов, производного имидазобензимидазола – соединения РУ-1205 в твердой лекарственной форме;
доказана высокая анальгетическая активность соединения РУ-1205, не уступающая препаратам сравнения (тримеперидину, буторфанолу). При изучении лекарственной безопасности доказано отсутствие общетоксического действия соединения РУ-1205 в

виде активной фармацевтической субстанции (АФС) и в виде гранулята таблеток (ГТ) в дозе 5 мг/кг, влияния на репродуктивные функции крыс, а также генотоксичности; **показано** агонистическое влияние соединения АФС РУ-1205 в отношении каппа-опиоидных рецепторов, а также влияние на митоген-активируемую протеинкиназу - p38MAPK, что в совокупности позволяет предположить, что соединение относится к классу смещённых агонистов каппа-опиоидных рецепторов; **найденa** оптимальная комбинация АФС РУ-1205 с адьювантными препаратами (клонидином и мидазоламом); **выявлено** усиление обезболивающего эффекта РУ-1205 в твёрдой лекарственной форме при совместном применении с некоторыми адьювантными препаратами (клонидином и мидазоламом), а также ослабление анальгетических свойств при комбинировании с атропином, амитриптилином и карбамазепином; **установлено**, что соединение РУ-1205 в виде активной фармацевтической субстанции и в виде гранулята таблеток, согласно ГОСТ 12.1.007–76, относится к 3-ему умеренно опасному классу. При курсовом пероральном введении крысам и кроликам соединение РУ-1205 в твёрдой лекарственной форме в эффективной дозе 5 мг/кг не вызывает необратимых изменений в функциях и структуре органов, а также не вызывает негативного влияния на генеративные функции самок и самцов и не проявляет эмбрио- и фетотоксического действия. АФС РУ-1205 в тесте «ДНК комет» не вызывает повреждение генома.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

создана новая методология комплексной оценки фармакологических свойств соединений из ряда агонистов каппа-опиоидных рецепторов и их профиля лекарственной безопасности;

показано отсутствие у изучаемого соединения специфических фармакологических свойств, позволяющих установить наличие аверсивного потенциала, характерного для других агонистов каппа-опиоидных рецепторов;

доказана высокая обезболивающая активность гранулята таблеток РУ-1205, и лекарственная безопасность исходя из его общетоксических свойств и параметров специфической токсичности;

определены фармакологически активная доза (ФАД) 10 мг и максимальная рекомендованная начальная доза (МРНД) 50 для исследования безопасности, переносимости и фармакокинетических параметров в будущих клинических исследованиях;

заложены основы оценки фармакологических и токсикологических свойств новых обезболивающих препаратов из числа смещённых агонистов каппа-опиоидных рецепторов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработанная методология оценки фармакологических и токсикологических свойств внедрена в научно-исследовательскую работу отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

полученные в рамках диссертационного исследования материалы включены в учебно-методический процесс на кафедрах фармакологии и биоинформатики ФГБОУ

ВО ВолгГМУ Минздрава России, организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России;

показана высокая анальгетическая активность соединения РУ-1205 в твёрдой лекарственной форме, а также возможность совместного применения РУ-1205 с адъювантными препаратами (клонидином, мидазоламом, габапентином, галоперидолом, метоклопрамидом, и диазепамом);

найденны новые подходы к изучению фармакологических и токсикологических свойств соединений из числа смещённых агонистов каппа-опиоидных рецепторов;

выявлены дозы соединения РУ-1205 (ФАД, 10 мг и при 5-ти кратном увеличении ФАД 50 мг в качестве МРНД) при однократном пероральном приеме для проведения первого этапа клинических исследований;

обоснована целесообразность составления регистрационного досье на потенциально новый лекарственный препарат – РУ-1205.

Оценка достоверности результатов исследования выявила высокую степень достоверности полученных результатов

Исследование выполнено в два этапа: на первом этапе выполнена оценка фармакологических свойств АФС и ГТ РУ-1205. Оценены; анальгетическая активность, взаимодействие с адъювантными препаратами, а также аверсивный потенциал изучаемого соединения. На втором этапе при изучении токсикологических свойств АФС и ГТ РУ-1205 установлены параметры острой токсичности. Хроническая токсичность АФС и ГТ изучена в течение трёх месяцев при ежедневном пероральном введении самцам и самкам крыс (для АФС) и кроликам обоего пола (для ГТ) в дозах 5 мг/кг, 50 мг/кг и 500 мг/кг (для *гранулята таблеток осуществлен пересчет на дозы АФС*). Изучена репродуктивная токсичность АФС РУ-1205: оценено влияние АФС РУ-1205 на репродуктивную функцию самцов и самок крыс, проведено исследование эмбрио- и фетотоксического действия АФС РУ-1205 в ante- и постнатальном периодах развития потомства. Изучено влияние изучаемого соединения на геном крыс методом ДНК-комет.

Использованные методы исследования информативны, современны и адекватны цели и задачам исследования. Результаты исследований обработаны с использованием современных методов статистического анализа (GraphPad Prism, версия 7.0: («GraphPad», США); OriginPro 8 («OriginLab», США); Statistica 10.0 («Dell» США), а также программных продуктов Excel из пакета Office XP («Microsoft», США). Научные положения и выводы диссертации обоснованы и логичны, соответствуют цели и задачам исследования, базируются на полученных экспериментальных данных.

Теория диссертационной работы согласуется с литературными данными по теме исследования; **идея базируется** на анализе класса современных обезболивающих средств из числа агонистов каппа-опиоидных рецепторов; **использованы** информативные и современные методики сбора и обработки данных, сравнительный анализ результатов диссертационного исследования с результатами научных работ, схожих по тематике и дизайну исследования. **Использованы** наиболее современные и воспроизводимые методы исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования. Соискатель принимал участие в разработке цели и задач исследования, самостоятельно провел аналитический обзор отечественных и зарубежных научных публикаций. Принимал участие в планировании экспериментальной работы и лично участвовал в ней, анализировал и интерпретировал данные, подготовил и опубликовал статьи в журналах, рекомендуемых ВАК., основанные на результатах исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов.

На заседании 20 мая 2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Лифановой Юлии Викторовне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) за изучение фармакологических и токсикологических свойств твердой лекарственной формы нового каппа-опиоидного агониста, производного бензимидазола – соединения РУ-1205.

При проведении тайного голосования с использованием информационно-коммуникационных технологий, диссертационный совет в количестве зарегистрированных и проголосовавших 19 человек из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «За» – 19, против – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель заседания
диссертационного совета 21.2.005.02
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор



И.Н.Тюренков

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.005.02
д.м.н., доцент



О.В. Шаталова

Подписи чл.-корр. РАН, д.м.н., профессора Тюренкова Ивана Николаевича и Ученого секретаря диссертационного совета 21.2.005.02, д.м.н., доцента Шаталовой Ольги Викторовны заверяю:
Ученый секретарь совета
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России
к.м.н., доцент



О.С.Емельянова

20.05.2025