

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Хвостова Михаила Владимировича
«Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов
арабиногалактана и глицирризиновой кислоты с лекарственными средствами»,
представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования.

Михаил Владимирович представил к защите работу, находящуюся в тренде современной медицинской химии, который заключается в исследовании возможностей модификации лекарственных средств для улучшения их физико-химических и фармакологических свойств. Главная цель данной модификации - это сделать лекарственное средство максимально эффективным в фармакологическом отношении и, при этом, безопасным для организма. С этой целью исследователи используют всевозможные защитные оболочки для ЛС такие, как полимерные сферы, ДНК-контейнеры и многие другие. Одна из возможностей, которой успешно и воспользовался автор настоящего исследования, заключается в получении супрамолекулярных комплексов, включающих субстанции лекарственных средств в качестве «гостя». Различная химическая природа «хозяев» позволяет в широком диапазоне менять физико-химические и фармакологические свойства ЛС. В том числе использование комплексообразователей соответствующего химического строения позволяет улучшать растворимость лекарственных средств в воде, тем самым улучшая их биодоступность. Поскольку биодоступность лекарственных средств зависит не только от их растворимости, но и от множества других факторов, то наиболее актуальными являются исследования *in vivo* и *in vitro*, направленные на изучение данного параметра напрямую на биологических объектах. Этим исследованиям и посвящена основная часть настоящей работы.

Среди прочих достоинств работы Михаила Владимировича следует также отметить тот факт, что в качестве объектов своего исследования он выбрал супрамолекулярные комплексы ЛС с природными соединениями, поскольку, хотя и не обязательно, но все же более вероятно, что природные соединения будут представлять меньшую опасность для организма, чем соединения, не встречающиеся в природе. Кроме этого, такие соединения зачастую являются более доступными в коммерческом плане.

С точки зрения технологии получения комплексов интересным представляется подход предложенный автором основанный на использовании механического диспергирования исходных соединений. Полученные смеси при введении в биологический объект оказываются под воздействием биологических сред, содержащих воду и синхронно переходят в состояние раствора с параллельным комплексообразованием. Данный подход позволяет отказаться от использования растворителей небезопасных в экологическом отношении.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

Автор настоящей диссертационной работы впервые исследовал фармакодинамические и фармакокинетические свойства при пероральном введении супрамолекулярные комплексы включения арабиногалактана и динатриевой соли глицирризиновой кислоты с лекарственными средствами нескольких фармакологических групп таких, как нестероидные противовоспалительные средства, статины, гипотензивные средства, антикоагулянты и противопаразитарные препараты. При этом с помощью экспериментов *in vivo* на лабораторных животных показано существенное увеличение биодоступности большинства изученных лекарственных средств за счет улучшения растворимости их в водной среде. В экспериментах *in vitro* на модели клеток кишечного эпителия - клетках Сасо-2 впервые смоделирована абсорбция лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте из их комплексов с арабиногалактаном и динатриевой солью глицирризиновой кислоты и выявлен дополнительный механизм увеличения биодоступности лекарственных средств за счет ингибирования трансмембранных белков переносчиков Р-гликопротеинов. Кроме этого, автором высказаны предположения о возможной роли ряда других механизмов увеличения биодоступности: изменении свойств клеточной мембраны за счет встраивания в ее липидный бислой динатриевой соли глицирризиновой кислоты и адгезии арабиногалактана к клеткам кишечного эпителия. В доказательство этих выводов им приводится тот факт, что арабиногалактан увеличивает трансэпителиальное электрическое сопротивление, а динатриевая соль глицирризиновой кислоты снижает этот параметр.

Впервые установлено, что комплексы арабиногалактана и динатриевой соли глицирризиновой кислоты с празиквантелом при пероральном введении приводят к значительному увеличению максимальной концентрации данного лекарственного средства в органе-мишени - печени по сравнению с введением чистого празиквантела.

Автор предложил эффективный механохимический метод получения супрамолекулярных комплексов включения арабиногалактана и динатриевой соли

глицирризиновой кислоты с лекарственными средствами нескольких фармакологических групп. Полученные комплексы и сам подход, включающий их использование, являются перспективными для применения в медицинской практике. Данный метод и комплексы включения, полученные с его помощью, могут послужить основой для разработки и внедрения в фармацевтическую промышленность новых препаратов с улучшенной биодоступностью и сниженной эффективной дозой.

Общая характеристика диссертационной работы.

В ходе выполнения своей диссертационной работы автор широко использовал актуальные источники научной информации, современные методы и подходы к экспериментальным исследованиям, соответствующих поставленным задачам, и грамотную статистическую обработку полученных результатов, что в итоге обеспечило высокую степень их достоверности.

О серьезном уровне апробации работы говорит участие соискателя в значительном количестве российских и зарубежных профильных конференций, конгрессов и симпозиумов. Признание научных результатов, полученных Михаилом Владимировичем, подтверждается наличием у него 2 главами в монографиях, 24 статьей в рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, а также 2 патентов РФ.

В автореферате имеются некоторые технические недочеты в виде опечаток.

В качестве уточнения некоторых результатов хотелось получить ответы на следующие вопросы:

1. Если, как утверждает автор, варфарин имеет 100% биодоступность, то для чего, в таком случае, данное ЛС было включено в исследование, целью которого являлось повышение биодоступности?

2. С чем связано то, что результаты одних и тех же контрольных тестов для разных групп животных столь сильно отличаются друг от друга?

3. Как предполагает автор работы проводить стандартизацию полученных комплексов, с учетом того, что природный арабиногалактан может иметь неодинаковый состав от образца к образцу?

Заданные вопросы и сделанные замечания, однако, не снижают общей положительной оценки работы.

Заключение

Диссертация Хвостова Михаила Владимировича на тему: «Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов арабиногалактана и глицирризиновой кислоты с

лекарственными средствами», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, проректор по учебно-воспитательной работе с иностранными учащимися и международным связям, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России)

Адрес: 400001, Россия, г. Волгоград, ул. Ким, д. 20

Телефон: +7(8442) 94-24-23

e-mail: aspasov@mail.ru



Спасов Александр Алексеевич

Дата

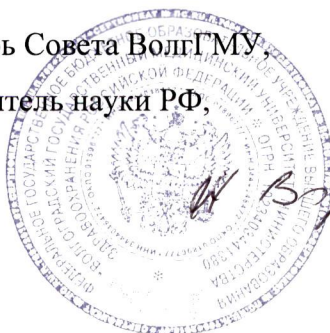
24.05.2019

Подпись профессора А.А. Спасова заверяю

Ученый секретарь Совета ВолгГМУ,

Заслуженный деятель науки РФ,

Профессор



А. А. Воробьев