

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Хвостова Михаила Владимировича на тему «Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

### **Актуальность выполненного исследования.**

Согласно современным данным большая часть имеющихся на фармацевтическом рынке лекарственных средств обладает плохой растворимостью в воде или плохой биодоступностью. Данные свойства лекарственных средств неизменно отражаются на их фармакологическом действии и нередко являются причиной имеющихся побочных эффектов. При этом доля таких средств, среди вновь синтезированных молекул, только увеличивается. Поэтому простое и эффективное решение данной проблемы, заключающееся в повышении биодоступности и снижении побочных эффектов лекарственных средств, является крайне важной и актуальной задачей современной фармакологии и фармацевтики. Одним из возможных вариантов решения данной проблемы является создание супрамолекулярных комплексов.

Создание супрамолекулярных комплексов-включений по типу «гость-хозяин» в наибольшей степени изучено для олигосахарида циклодекстрина. Однако у таких комплексов есть некоторые недостатки – ограничение по внутренней полости циклодекстрина и обязательное использование растворителей. В диссертационной работе Хвостова М.В. эта проблема решена с использованием природных метаболитов арабиногалактана, который, обладая разветвленной химической структурой, способен нести гораздо большие по размеру молекулы чем циклодекстрин, и глицирризиновой кислоты (ГК), которая в водных растворах образует мицеллы, не имеющие столь жесткой структуры как циклодекстрины. Комплексы лекарственных средств с этими

природными метаболитами получают механохимическим способом в одну стадию, что решает проблемы взаимодействия молекул лекарственного средства с молекулами растворителя.

В этой связи актуальность и практическая значимость работы Хвостова М.В. определяется тем, что изучение фармакологических свойств и фармакокинетических параметров таких комплексов с лекарственными средствами из разных групп позволяет создать необходимую теоретическую базу для применения указанного подхода в фармацевтической промышленности.

**Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.** Научная новизна исследования не вызывает сомнения. Успешного применения механохимического способа для получения комплексов-включений такого типа в литературе не описано, за исключением статей автора и его коллег. В настоящем диссертационном исследовании Хвостов М. В. убедительно доказывает эффективность комплексообразования лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой для повышения их биодоступности. Во многих случаях удалось добиться снижения эффективных доз, а у НПВС уменьшить побочное действие этих лекарственных средств на слизистую желудка.

В работе были выявлены различия фармакокинетических параметров и фармакологического эффекта комплексов арабиногалактана и динатриевой соли глицирризиновой кислоты при использовании одного и того же лекарственного средства. Впервые было обнаружено, что комплексообразование может приводить не только к повышению, но и к снижению биодоступности, если молекула «гостя» имеет сто процентную биодоступность (варфарин).

В работе приведены новые данные о влиянии арабиногалактана и глицирризиновой кислоты на клетки кишечного эпителия Сасо-2. Изучено проникновение молекул лекарственных веществ из комплексов с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой через этот модельный барьер. Показано, что арабиногалактан увеличивает трансэпителиальное электрическое сопро-

тивление, что является показателем адгезии к клеткам кишечного эпителия. Динатриевая соль глицирризиновой кислоты снижает этот параметр, что является дополнительным доказательством специфического воздействия ГК на структуру клеточной мембраны.

### **Степень обоснованности и достоверности полученных результатов и выводов диссертации.**

Достоверность результатов диссертационной работы Хвостова М.В. подтверждается большим количеством экспериментального материала, использованием современных адекватных методов исследования. В работе применены корректные статистические методы обработки результатов. Положения, выносимые на защиту, и выводы корректно сформулированы и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Полученные диссертантом новые данные представляют высокую теоретическую и практическую значимость. В ходе работы была убедительно доказана эффективность механохимического способа получения комплексов-включений и использование в качестве носителя растительных метаболитов арабиногалактана и глицирризиновой кислоты. Результаты данной работы расширяют возможности для улучшения биодоступности и фармакологических свойств как уже применяемых, так и вновь создаваемых лекарственных средств. По результатам исследования автором были получены патенты на изобретения: Патент РФ № 2391980 «Лекарственное средство для лечения артериальной гипертензии и нарушения ритма сердца» (2010г.); патент РФ № 2545797 «Композиция на основе албендазола с противоописторхозной фармакологической активностью» (2015г.).

Основные результаты по теме диссертационного исследования обобщены в 24 статьях в рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей атте-

стационарной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, и в двух главах в монографиях.

**Общая характеристика работы.** Диссертация Хвостова М. В. оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011 и изложена на 191 странице машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами и 70 рисунками. Список литературы включает 282 источника, из которых 256 – зарубежные.

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертации, показана степень научной разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, его научная новизна и значимость, приведены положения, выносимые на защиту. Приведены данные по апробации результатов, структуре диссертации и количеству опубликованных работ.

**В первой главе** автор приводит обзор литературы, в котором описывает свойства и применение наиболее известных полисахаридов и олигосахарида циклодекстрина. В конце главы автор приводит информацию о свойствах и областях применения арабиногалактана и глицирризиновой кислоты, а также информацию о недостатках жидкофазного получения комплексов-включений.

**Вторая глава** содержит информацию о материалах и методах исследования. Автор приводит данные по растворимости в воде лекарственных средств в чистом виде, в составе комплексов и физических смесей с носителями. Подробно описаны фармакологические модели и тесты, использованные в данной работе для экспериментов *in vivo* и *in vitro*.

**В третьей главе** автор приводит результаты, полученные в ходе экспериментов на животных, и их обсуждение. Результаты иллюстрированы таблицами и рисунками. Автор на примере различных комплексов-включений убедительно доказывает эффективность комплексообразования лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой для повышения их биодоступности и снижения эффективных доз.

**В четвертой главе** содержатся результаты исследований на клеточных линиях и их обсуждение. Эти данные позволяют раскрыть дополнительные механизмы, участвующие в повышении биодоступности лекарственных средств из комплексов-включений с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой.

Сделанные заключения и выводы обоснованы, логически вытекают из полученных в работе результатов.

Принципиальных замечаний по работе нет. Имеется несколько вопросов:

1. Есть ли примеры применения на практике результатов, полученных в данном диссертационном исследовании?
2. Каждая фармацевтическая технология имеет свои преимущества и недостатки, какие ограничения могут быть у предлагаемого метода комплексообразования?
3. Почему для исследований были выбраны комплексы с соотношением компонентов 1:4 по массе?
4. Не происходит ли разрушения молекул лекарственного средства при механохимическом воздействии?
5. Какой принцип был использован при выборе варфарина, имеющего 100% биодоступность?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Хвостова Михаила Владимировича «Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченным научным исследованием. Работа посвящена решению актуальной для фармакологии проблеме повышения биодоступности лекарственных средств путем

По актуальности, новизне, методическому уровню, практической значимости, диссертация Хвостова М.В. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

доктор биологических наук, профессор,  
директор Научно-исследовательского  
института биологической медицины  
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный  
университет»

 Лампатов В.В.

Подпись д.б.н., профессора Лампатова Вячеслава Витальевича заверяю

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ  
ДОКУМЕНТАЦИОННОГО ОБЕС



№ 6 » « Апрель » 2019 г.