

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 работы.

Разработка лекарственных форм, обеспечивающих максимально полное поступление лекарственного вещества в патологический очаг является актуальной проблемой фармакологии. Эта задача становится наиболее значимой при пероральном приеме лекарственных препаратов, когда доля лекарственного вещества, попавшего в кровь оказывается невысокой, и значительная часть его от дозы используется “вхолостую”. Таким образом, биодоступность лекарственного вещества является весьма важным фактором, во многом определяющим выраженность терапевтического эффекта.

На сегодняшний день, большая часть лекарственных средств фармацевтического рынка, представлена твердыми оральными формами. Именно с этим фактом связано то обстоятельство, что значительное количество работ в области создания лекарств направлено на попытки повышения биодоступности перорально вводимых препаратов. Этому способствуют, достижения современных фармацевтических технологий, позволяющих модифицировать физико-химические свойства фармсубстанций и создавать новые эффективные лекарственные формы.

За последние 20 лет целый ряд работ в этой области связан с применением веществ природного происхождения - арабиногалактана и глицирризиновой кислоты в качестве «усилителей» всасывания различных лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте. Рядом исследователей экспериментально показана способность арабиногалактана и глицирризиновой кис-

лоты образовывать супрамолекулярные комплексы с различными лекарственными веществами, что при пероральном применении действительно позволяет в ряде случаев снизить эффективную дозу лекарственного вещества за счет повышения биодоступности.

Диссертационная работа Хвостова Михаила Владимировича «Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой» также посвящена оценке фармакологических свойств и фармакокинетических параметров супрамолекулярных комплексов ряда лекарственных субстанций с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой полученных механохимическим способом.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов. Научная новизна проведенного исследования обусловлена изучением фармакологических свойств, фармакокинетических параметров и экспериментами на клеточных культурах, которые для такого спектра лекарственных средств в комплексах с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой были проведены впервые.

В работе показано, что применение ряда лекарственных веществ в форме их супрамолекулярных комплексов с арабиногалактаном или глицирризиновой кислотой позволяет значительно увеличить биодоступность и снизить эффективную дозу. Также были выявлены различия фармакокинетических параметров и фармакологического эффекта комплексов арабиногалактана и динатриевой соли глицирризиновой кислоты с одним и тем же лекарственным средством.

Впервые *in vitro* на культуре клеток кишечной карциномы Сасо-2 проведено исследование транспорта комплексов арабиногалактана и глицирризиновой кислоты с лекарственными средствами. Показано, что арабиногалактан в данных условиях эксперимента *in vitro* увеличивает трансэпителиальное электрическое сопротивление, что может отражать изменение адгезии к клеткам кишечного эпителия.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов и выводов диссертации. Достоверность результатов диссертационной работы Хвостова М.В. подтверждается использованием большого количества экспериментального материала, полученного с использованием современных методов исследования и адекватных подходов, соответствующих поставленным задачам. В работе использованы корректные статистические методы обработки результатов. Основные положения, выносимые на защиту, выводы логично вытекают из содержания проведенного исследования и адекватны поставленной цели и задачам исследования.

Таким образом, высокая степень достоверности полученных результатов подтверждена экспериментальными исследованиями соответствующими поставленным задачам. Выводы, сформулированные в диссертации, подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы и статистической обработкой.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Полученные автором данные представляют научную и практическую ценность. Результаты расширяют возможности современной фармации в поиске путей повышения биодоступности как уже применяемых, так и перспективных лекарственных веществ. Проведенное исследование демонстрирует перспективность механохимических способов получения комплексов-включений и использование в качестве молекул «хозяина» арабиногалактана и глицирризиновой кислоты. Практическая ценность подтверждается получением нескольких патентов 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.).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертация Хвостова М. В. построена по классическому принципу и оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования и двух глав, отражающих результаты соб-

ственных экспериментальных исследований), заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 191 странице, иллюстрирована 29 таблицами и 70 рисунками. Список литературы включает 282 источника, из которых 256 – зарубежные.

Согласно поставленной цели и задачам выбраны методологически корректные, оправданные и информативные методы исследования.

Во введении диссертации приведена актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, охарактеризована научная новизна и практическая значимость исследования. Приведены данные по апробации результатов, структуре диссертации и количеству опубликованных работ.

В первой главе (обзор литературы) автор характеризует свойства и описывает применение наиболее известных полисахаридов и олигосахарида циклодекстрина. Информация позволяет судить об востребованности данного направления в современной науке. Кроме этого, автор приводит информацию о свойствах и областях применения арабиногалактана и глицирризиновой кислоты, которые в данной работе использованы как средства доставки лекарственных средств.

Вторая глава (материалы и методы) посвящена описанию всем исследуемым комплексам, приведена растворимость в воде как самих комплексов, так и физических смесей лекарственное вещество : носитель. Автор подробно описывает фармакологические модели и тесты, использованные в данной работе для экспериментов *in vivo*. Приводится описание клеточных культур и описание экспериментов *in vitro*.

В третьей главе (результаты *in vivo*) автор приводит результаты, полученные в ходе экспериментов на животных, и их обсуждение. Результаты иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Приведенные результаты позволяют с уверенностью судить о повышении биодоступности и снижении эффективных доз вводимых перорально лекарственных средств в форме супрамолекулярных комплексов с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой.

В четвертой главе автор приводит результаты, полученные в экспериментах на культурах клеток и их обсуждение. Эти данные могут указывать на наличие дополнительных механизмов увеличения биодоступности лекарственных средств из исследуемых комплексов-включений — адгезия к клеточной мембране (для арабиногалактана), увеличение проницаемости клеточной мембраны под действием глицирризиновой кислоты.

Заключения и выводы вытекают из содержания работы, статистически обоснованы, сформулированы конкретно, соответствуют поставленным целям и задачам. В заключении обобщены и проанализированы результаты диссертации.

К представленной работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. В работе не приведено обоснования используемых в экспериментах доз субстанций и их комплексов, а также соотношений веществ использованных для получения комплексов (1:4; 1:10).
2. Известно, что механизм противовоспалительного действия ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена и напроксена, основан на ингибировании циклоксигеназы. Антигистаминными свойствами данные средства не обладают. В связи с этим, не представляется корректным и понятным использование в исследовании модели «гистаминового отёка» для оценки противовоспалительных свойств полученных комплексов. Возможно, именно с этим связан сходный характер изменений фармакодинамики всех трех противовоспалительных веществ в условиях эксперимента.
3. Автором делается вывод об уменьшении раздражающего действия ацетилсалициловой кислоты и ибупрофена на слизистую оболочку желудка при их длительном пероральном введении крысам в виде комплексов с арабиногалактаном. Известно, специфические побочные эффекты НПВС в отношении желудочно-кишечного тракта связаны с ингибированием циклоксигеназы, что и вызывает язвенно-эрозивный эффект. При этом, прямое раздражающее действие АСК и ибупрофена на слизистую желудка исключается (это слабые

кислоты), а биодоступность растет. Непонятно, с чем может быть связано снижение ульцерогенности?

4. В работе автор делает вывод о том, что «комплексообразование с арабиногалактаном повышает биодоступность празиквантела и в значительной степени увеличивает его концентрацию в печени». К сожалению, автором не описана процедура пробоподготовки образцов печени экспериментальных животных. Как получался гомогенат печени? Проводилась ли предварительная перфузия печени для полного вымывания крови? Если нет, тогда, что отражают приводимые автором показатели содержания празиквантела в гомогенате печени: содержание его именно в ткани печени, в крови или это усредненный показатель?

5. Материалы, представленные в работе, носят большей частью феноменологический характер. Не мог бы автор более определенно изложить свои взгляды на механизм увеличения биодоступности исследованных им веществ в составе комплексов?

6. Задача повышения биодоступности лекарственных веществ в составе пероральных форм стоит достаточно давно и для ее решения используются самые различные вспомогательные вещества. Какими преимуществами обладают арабиногалактан и глицирризиновая кислота в этой сфере применения?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация 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 самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема повышения биодоступности лекарственных средств.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов

