

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Хвостова Михаила Владимировича «Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Хорошо известно, что для эффективной профилактики и лечения большое значение имеет не только выбор лекарственного средства, но и его оптимальной лекарственной формы (ЛФ), обеспечивающей повышение эффективности и безопасности терапевтического действия. Разрабатываемые в последние годы новые системы доставки лекарств на основе микро- и нанотехнологий способствуют не только продлению времени жизни известных ЛС, но и появлению препаратов с улучшенными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами. Разнообразие органов мишеней в организме обуславливает большой выбор ЛФ, а также способов их модификации. Как правило, такие ЛФ представляют собой микрочастицы, созданные на основе биосовместимых и биоразлагаемых полимерных композиций, мицелл и липосом. Лекарственное средство, не образующее ковалентных связей с носителем, может быть распределено в «теле» частицы, капсулировано или интегрировано в ее отдельных областях, например, в виде условного комплекса «гость-хозяин».

Учитывая недостатки традиционных лекарственных препаратов, плохую растворимость известных веществ, относящихся ко 2 классу биофармацевтической классификации, Хвостов М.В. получает супрамолекулярные комплексы этих лекарственных средств по типу «гость-хозяин». С целью повышения биодоступности выбранных ЛС при пероральном пути введения в качестве «хозяина» диссертант использует широко применяемый в нано-технологиях природный полисахарид арабиногалактан, который благодаря мукоадгезивным свойствам способен не только замедлять движение ЛФ по слизистой, но и повышать биодоступность включенных препаратов, и природный сапонин с амфифильной структурой, способный формировать в водном растворе мицеллы. Расширенное изучение фармакологических свойств, полученных таким образом средств доставки лекарства через желудочно-кишечный тракт, позволяет оценить перспективность использования такого подхода для повышения биодоступности и возможного расширения спектра применения известных лекарственных препаратов. В связи с вышесказанным, актуальность представленной работы не вызывает сомнений, как с теоретической, так и практической точки зрения.

Для реализации цели исследования автор формирует круг задач, которые охватывают вопросы сравнительного фармакологического исследования супрамолекулярных комплексов широкого набора известных представителей ЛС как с арабиногалактаном, так и глицирризиновой кислотой, изучения фармакокинетических параметров этих комплексов, прежде всего биодоступности, включая оценку механизма повышения биодоступности. Автором получен большой пул данных по фармакологическому действию новых ЛФ при пероральном пути введения, который считается наиболее удобным и относительно безопасным способом применения лекарственных средств. Биодоступность макромолекул при таком введении нередко ограничена, вследствие их плохой растворимости в воде, низкой устойчивости в ЖКТ и

слабой способности к прохождению через биологические мембраны и тканевые структуры кишечника. Эта проблема была решена получением одностадийным механическим способом дисперсий ЛС с веществами природного происхождения, которые в водных растворах образуют супромолекулярные комплексы включений. На основе экспериментальных данных диссертантом были выявлены различия фармакокинетических параметров и фармакологического эффекта комплексов арабиногалактана и динатриевой соли глицирризиновой кислоты с одним и тем же лекарственным средством. Используя различные экспериментальные модели, автор показал, что комплексообразование с природными носителями приводит к повышению биодоступности ЛС и снижению их эффективных доз. Для выяснения механизма повышения биодоступности ЛС из супромолекулярных комплексов автор проводит эксперименты на двух видах клеточных линий- монослое клеток Сасо-2, позволяющих моделировать абсорбцию через ЖКТ, и клеток линии STO-TG с использованием колориметрического МТТ- теста для оценки метаболической активности клеток. Полученные *in vitro* данные показали, что комплексы на основе арабиногалактана обладают адгезией к клеткам Сасо-2, тогда как на основе солей глицирризиновой кислоты влияют на свойства клеточных мембран, что усиливает ток ионов через монослой. Именно эти свойства, наряду с улучшением растворимости ЛС, обеспечивают их биодоступность за счет ингибирования одного из значимых барьеров на пути ЛС из ЖКТ в системный кровоток- трансмембранного белка переносчика Р-гликопротеина.

В целом масштаб проделанной работы свидетельствуют о хорошем методическом уровне диссертации и большой работоспособности автора. Вся логика построения работы представляется вполне убедительной и свидетельствует о внутреннем единстве исследования. Научная значимость работы и степень ее достоверности подтверждается большим объемом экспериментального материала, с использованием современных методов и методических подходов, широким представлением результатов исследования на всероссийских и международных конференциях, а также общим списком публикаций автора диссертации, среди которых значительная часть статей опубликована в высокорейтинговых журналах.

Нельзя не остановиться на замечании, возникшем при прочтении автореферата. Уделяя значительное место в результатах собственных исследований известным терапевтическим эффектам используемых в работе ЛС, например статинов или нестероидным противовоспалительным средствам, автор упускает такой важный результат, как доказательство комплексообразования этих лекарств с природными носителями. Надо полагать, что в самой диссертации данные регистрации комплексообразования приведены, как и в соответствующих статьях, в то время как в автореферате этот факт просто констатируется в описании методов исследования. Это замечание можно рассматривать как пожелание, которое не влияет на общую высокую оценку представленной диссертационной работы.

В целом знакомство с диссертационной работой дает основание считать, что по актуальности, методическому уровню, качеству полученных результатов, их отображению в выводах и опубликованных работах она удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения

учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор Хвостов Михаил Владимирович заслуживает степени доктора биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник

Лаборатории молекулярных основ антибактериального иммунитета

Федерального Государственного Бюджетного учреждения науки Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН

Доктор химических наук

Ирина Михайловна Ермак

24.05.2019 г.

Адрес:

690022 Владивосток, Проспект Столетия Владивостоку, 159

ТИБОХ ДВО РАН

Телефон: 8 (914) 700-55-30

E: mail: ymyer@mail.ru

Подпись Ермак И.М. заверяю

Ученый секретарь ТИБОХ

К.б.н. В. Куриленко

