

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

д. м. н., профессор

Игорь Олегович Маринкин



21.05.2019 № 140-22/88

На письмо-обращение 01/73 от 04.03.2019 г.

«21»мая 2019 г.

ОТЗЫВВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической значимости диссертации
Хвостова Михаила Владимировича «Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой», представленной к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Хвостова Михаила Владимировича посвящена изучению биодоступности и фармакологических свойств супрамолекулярных комплексов-включений лекарственных средств с растительными метаболитами арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой. Исследования, посвящённые повышению биодоступности и позитивной модификации фармакологических свойств лекарственных препаратов являются актуальными и требует простого и эффективного решения. Одним из перспективных направлений в этой области является создание водорастворимых супрамолекулярных комплексов-включений по типу «гость-хозяин», где в качестве «хозяина» выступают различные вещества, способные к образованию конъюгатов, а в качестве «гостя» фармакологически активные молекулы, в том числе и уже зарегистрированные лекарственные субстанции (ЛС). Данная технология предусматривает, что между молекулами ЛС и молекулами «хозяина» не образуется ковалентных связей, а лишь водородные и Ван-дер-ваальсовы

взаимодействия. Такая слабая химическая связь не требует больших затрат энергии на высвобождение молекулы ЛС из молекулы «хозяина», тем самым обеспечивается быстрая диссоциация таких систем с последующей абсорбцией ЛС. В качестве «хозяина» могут быть использованы вещества природного и не природного происхождения: полисахариды, полимеры, липосомы, наносферы, микросферы, мицеллы. Вещества из природных источников удобны по многим причинам. Прежде всего, они хорошо изучены, не требуют больших материальных затрат в процессе их получения. Наиболее известными представителями являются циклические олигосахариды циклодекстрины. На фармацевтическом рынке представлено большое количество готовых лекарственных препаратов с их использованием: алгинаты, гиалуроновая кислота, декстраны, пектин, хитозан. Эти вещества образуют вязкие растворы после растворения в воде, что задерживает высвобождение ЛС из их матрицы. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) эти полисахариды метаболизируются и высвобождают ЛС преимущественно в толстой кишке.

Арабиногалактан (АГ) является полисахаридом, имеет разветвленную структуру и не образует вязких растворов. Эти свойства делают его уникальным для использования в качестве средства доставки ЛС в ЖКТ. Для промышленного получения АГ в основном используют древесину лиственниц, что свидетельствует об огромных запасах этого вещества. Помимо полисахаридов большой интерес представляет глицирризиновая кислота (ГК), которая является природным сапонином с амфифильной структурой. Ее источником является корень солодки, широко произрастающей во многих странах мира. Это соединение широко используется в пищевой промышленности и обладает разнообразными фармакологическими свойствами. Благодаря своей химической структуре ГК способна формировать самоассоциаты – мицеллы в водном растворе. Эти мицеллы могут выступать в роли «хозяина» для солюбилизации и доставки в ЖКТ липофильных молекул ЛС («гость»).

Важным недостатком современных подходов к получению комплексов типа «гость-хозяин» является необходимость использования жидких фаз – растворов или расплавов. Это может способствовать ухудшению стабильности молекул «гостя», остаточные количества растворителя могут негативно отражаться на стабильности твердых конечных продуктов. Кроме этого, для растворения плохо растворимых веществ применяют органические растворители, которые в большинстве случаев являются токсичными. В связи с этим, перспективным способом повышения растворимости и фармакологической активности лекарственных веществ является

одностадийное твердофазное механохимическое получение их композиций/твердых дисперсий, которые в водных растворах образуют супрамолекулярные комплексы-включения. Такой подход лишен, описанных выше, недостатков.

В своей диссертационной работе Хвостов М. В. исследует композиции различных лекарственных средств с плохой растворимостью в воде с полисахаридом лиственницы - арабиногалактаном и гликозидом корня солодки - глицирризиновой кислотой. Автор приводит убедительные данные, свидетельствующие о способности арабиногалактана и глицирризиновой кислоты повышать биодоступность лекарственных веществ из образуемых комплексов-включений. Это проявляется на различных экспериментальных моделях *in vivo*. В экспериментах *in vitro* установлены дополнительные механизмы повышения биодоступности.

Таким образом, автор доказывает эффективность и перспективность механохимического получения твердых ЛС с растительными метаболитами арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой для повышения биодоступности и улучшения фармакологических свойств ЛС.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.

Диссертационное исследование Хвостова М.В. «Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой» обладает высокой степенью новизны полученных данных. Автором впервые проведено изучение фармакодинамических свойств комплексов-включений арабиногалактана и динатриевой соли глицирризиновой кислоты с лекарственными средствами разных фармакологических групп (нестероидные противовоспалительные средства: ацетилсалициловая кислота, напроксен, ибупрофен; статины: аторвастатин, симвастатин; гипотензивное средство: нифедипин; антикоагулянт: варфарин; противопаразитарные препараты: альбендазол, празиквантел) при пероральном введении, полученных одностадийным механохимическим синтезом. Для комплексов ибупрофена, аторвастатина, симвастатина, нифедипина, варфарина, празиквантела с арабиногалактаном и комплексов аторвастатина, симвастатина и празиквантела с динатриевой солью глицирризиновой кислотой впервые изучены фармакокинетические параметры. Установлено, что комплексообразование с этими растительными метаболитами повышает биодоступность ЛС, обладающих плохой

растворимостью в воде, от 1,15 до 5,2 раз. Выявлены различия фармакокинетических параметров и фармакологического эффекта комплексов арабиногалактана и динатриевой соли глицирризиновой кислоты с одним и тем же лекарственным средством. Для статинов было показано, что биодоступность и гипохолестеринемический эффект как симвастатина, так и аторвастатина выше при использовании арабиногалактана в качестве носителя. В экспериментах с варфарином, имеющего 100% биодоступность, установлено, что комплексообразование с АГ и $\text{Na}_2\text{ГК}$ приводит к уменьшению его биодоступности в 4,2 раза в случае с АГ и проявление эффекта лишь через 54 часа после введения в случае с $\text{Na}_2\text{ГК}$.

При исследовании комплексов с празиквантелом (ПЗК) впервые обнаружено, что при комплексообразовании с АГ происходит увеличение C_{max} в 2,7 раза по сравнению с чистым ПЗК, а при комплексообразовании $\text{Na}_2\text{ГК}$ в 2,38 раза. Однако, наибольшая концентрация ПЗК в органе-мишени печени достигается после введения ПЗК: $\text{Na}_2\text{ГК}$ 1:10, что может связано с мицеллярным строением супрамолекулярных комплексов ГК в водных растворах.

Впервые проведено изучение арабиногалактана, динатриевой соли глицирризиновой кислоты и их комплексов с ЛС *in vitro* на модели кишечного эпителия – клетках Caco-2, позволяющих моделировать абсорбцию ЛС через ЖКТ. Показано, что арабиногалактан увеличивает трансэпителиальное электрическое сопротивление (TEER), 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. Впервые на этой модели кишечного эпителия выявлен дополнительный к солюбилизации механизм повышения биодоступности лекарственных средств из комплексов-включений с арабиногалактаном и динатриевой солью глицирризиновой кислоты, заключающийся в ингибировании трансмембранного белка переносчика Р-гликопротеина – одного из значимых барьеров на пути ЛС из ЖКТ в системный кровоток.

Высокая степень достоверности результатов, представленных в диссертационной работе Хвостова М.В., подтверждается большим объемом экспериментального материала, использованием современных методов исследования и корректной статистической обработки полученных данных. Работа была поддержана различными грантами и стипендией: грант РФФИ № 12-04-31137 (2012-2013) «Исследование влияния комплексообразования с растительными полисахаридами на физико-химические и фармакологические свойства лекарственных средств»; стипендия Президента РФ молодым

ученым и аспирантам 2013-2015 гг; грант РФФИ № 17-43-540175 (2017-2018) «Создание научных основ повышения эффективности лекарственных средств для лечения описторхоза». Кроме этого работа была выполнена в рамках базовой программы V.48. «Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний» программы СО РАН V.48.1.5: «Развитие современных подходов к фармакологическим исследованиям перспективных для медицины агентов, полученных на основе целенаправленного органического синтеза».

Обоснованность научных положений и выводов.

Диссертация Хвостова М. В. состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования и двух глав, отражающих результаты собственных экспериментальных исследований), заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 191 странице машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 70 рисунками. Библиографические ссылки включают 282 источника, из которых 256 публикации зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, приводит данные по разработанности темы, определяет цели и задачи исследования, описывает научную новизну и практическую значимость исследования, а также формулирует положения, выносимые на защиту. Поставленные задачи логично вытекают из цели исследования и полностью соответствуют названию диссертации.

В первой главе автор описывает свойства и применение наиболее известных в фармацевтике олигосахарида и полисахаридов. Приводит информацию о свойствах и областях применения арабиногалактана и глицирризиновой кислоты. Следует отметить, что обзор литературы представлен большим количеством иностранных источников. Во второй главе автор дает описание всем исследуемым веществам, приводя данные физико-химических исследований комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой. Также, автор подробно описывает модели и тесты, используемые 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. Изложение материала сопровождается большим количеством таблиц и рисунков. В четвертой главе автор приводит данные, полученные в экспериментах на клеточных линиях.

Диссертация выполнена на достаточном количестве лабораторных животных, с использованием адекватных экспериментальных методов. Поставленные задачи полностью решены. Научные положения, выводы диссертации конкретны и логично вытекают из содержания работы. Заключение и выводы статистически обоснованы, сформулированы конкретно, соответствуют поставленным целям и задачам.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Область диссертационного исследования включает разработку и создание новых высокоэффективных лекарственных средств, их всестороннем экспериментальном и клиническом исследовании, разработке новых, более совершенных и рациональных принципов и безопасных методов лечения и профилактики заболеваний. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а именно пункту 1 «Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.

Значимость полученных Хвостовым Михаилом Владимировичем результатов высока, поскольку расширяет арсенал современных подходов для повышения растворимости и биодоступности лекарственных средств. Проведенное исследование позволило доказать эффективность нового простого способа получения комплексов-включений и использование растительных метаболитов АГ и Na₂ГК в качестве средств доставки, улучшающих биодоступность ЛС из разных фармакологических групп. Практическую значимость исследования подтверждают полученные в результате выполнения работы патенты РФ: 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.). Результаты работы позволят в будущем использовать данный подход для создания более эффективных и безопасных лекарств.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты исследования обосновывают перспективность использования растительных метаболитов арабиногалактана и глицирризиновой кислоты для повышения биодоступности лекарственных средств путем механохимического получения соответствующих дисперсий и образования комплексов-включений при их растворении в воде. Полученные результаты служат научной базой для использования данного подхода для более широкого круга лекарственных средств. Применение результатов исследования позволит улучшить фармакологические свойства как известных, так и новых лекарств, сделает их более эффективными и безопасными.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, в том числе 24 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний по работе нет, но необходимо отметить, что дополнительного осмысления требует тезис автора, изложенный на стр.151 диссертации: «Таким образом, полученные данные коррелируют с результатами на клетках Сасо-2 и доказывают наличие у АГ способности ингибировать Р-гликопротеин, что является дополнительным механизмом в увеличении биодоступности ЛС из его комплексов. Na_2HCS также обладает таким механизмом действия, только проявляется он, вероятно, за счет изменения структуры клеточной мембраны после встраивания молекул ГК, а не за счет адгезии, как у АГ». Эта же трактовка прослеживается в 7 пункте выводов. С позиции разрабатываемой темы и контекста диссертации, автор положительно характеризует этот феномен. Однако, общеизвестно, что функция Р-гликопротеина является барьерной и ингибировать его активность с целью увеличения биодоступности конкретного лекарственного препарата является опасной как с позиции общетоксического воздействия содержимого кишечника на организм, так и с позиции потенциально опасных взаимодействий лекарственных средств.

Заключение. Диссертация Хвостова Михаила Владимировича «Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной проблемы – повышение биодоступности лекарственных средств, имеющая важное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

Диссертационная работа Хвостова М.В. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов диссертация соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, 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.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России протокол № 6 от 20 мая 2019 г.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)



П.Г. Мадонов

Адрес: 630091, г. Новосибирск ул. Красный проспект, д. 52, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

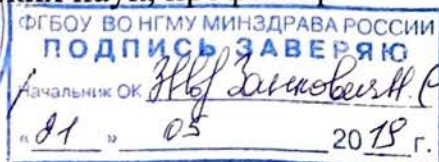
Тел.: +7(383)2223204

e-mail: rectorngmu@yandex.ru



Подпись д.м.н. Мадонова П.Г. заверяю.,
ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



М.Ф. Осипенко