

## **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 и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения.** Актуальность диссертационного исследования обусловлена тем, что многие из современных лекарственных средств (ЛС) имеют плохую растворимость в воде и низкую биодоступность при пероральном введении. Это приводит к необходимости увеличивать дозу препарата, что может стать причиной развития нежелательных побочных эффектов. Современная фармацевтическая промышленность использует различные технологии для повышения растворимости и биодоступности лекарств, однако подходов не существует, у всех методов есть свои ограничения и недостатки. Поэтому поиск новых способов для решения этой важной задачи является крайне актуальным. Одним из таких подходов является создание супрамолекулярных комплексов по типу «гость-хозяин», где наиболее успешно используются олигосахариды циклодекстрины, хотя они имеют ряд недостатков и ограничений. В диссертации Хвостова Михаила Владимировича исследуются фармакологические свойства и фармакокинетические параметры комплексов различных лекарственных средств с растительными метаболитами арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой, которые получены по оригинальной механохимической технологии, без использования растворителей. Такой способ оригинален, имеет ряд преимуществ перед традиционными методами, требующими наличия растворителей, как правило, органических. Использование растительных метаболитов также выгодно отличает данную работу, поскольку их источниками служат обширные возобновляемые природные ресурсы. Результаты диссертационной работы Хвостова М.В. «Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой» доказывают эффективность предлагаемого подхода для увеличения растворимости и биодоступности лекарственных средств.

**Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.** Диссертационная работа Хвостова М.В. «Фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов лекарственных средств с арабиногалактаном и

глицирризиновой кислотой» это исследование, раскрывающие эффективность комплексообразования различных лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой для повышения их биодоступности. 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. Исключением является варфарин, комплексообразование с которым приводит к повышению его водорастворимости, но снижает биодоступность.

Выявлены различия фармакокинетических параметров и фармакологического эффекта комплексов арабиногалактана (АГ) и динатриевой соли глицирризиновой кислоты ( $\text{Na}_2\text{ГК}$ ) 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, относящегося ко 2 классу биофармацевтической классификации (БФК) и 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  $\text{C}_{\text{max}}$  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.

В работе впервые проведено изучение арабиногалактана, динатриевой соли глицирризиновой кислоты и их комплексов с ЛС *in vitro* на модели кишечного эпителия



– клетках Сасо-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.

Показателем научной новизны работы является публикация 24 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, кроме этого результаты диссертации доложены на международных и российских научно-практических конференциях, что отражено в опубликованных 17 тезисах конференций.

**Значимость полученных результатов для науки и практики.** Данное исследование расширяет перечень современных подходов, которые могут быть применены для повышения растворимости и биодоступности лекарственных средств, причем, как уже имеющихся на рынке, так и вновь синтезированных лекарственных агентов. Проведенное исследование доказывает эффективность оригинального механохимического способа получения комплексов-включений и использование растительных метаболитов АГ и  $\text{Na}_2\text{ГК}$  в качестве средств доставки, улучшающих биодоступность лекарственных средств из разных фармакологических групп. Предлагаемый подход прост, лишен недостатков традиционных способов, требующих наличие растворов или расплавов, и может быть быстро внедрен в фармацевтическую промышленность, поскольку оба использованных в работе метаболита включены в государственную фармакопею РФ.

На основании диссертационной работы получены: патент РФ № 2391980 «Лекарственное средство для лечения артериальной гипертензии и нарушения ритма сердца» (2010 г.); патент РФ № 2545797 «Композиция на основе албендазола с противоописторхозной фармакологической активностью» (2015 г.).

Результаты работы диссертанта служат теоретической базой для создания более эффективных и безопасных лекарств.

**Степень обоснованности и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.** Достоверность результатов

диссертационной работы Хвостова М.В. подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, полученного с использованием современных методов и адекватных подходов, соответствующих поставленным задачам. В исследование включено большое количество экспериментального материала, использованы современные методы исследования и статистической обработки данных. Работа была поддержана грантами: грант РФФИ № 12-04-31137 мол\_а (2012-2013) «Исследование влияния комплексов с растительными полисахаридами на физико-химические и фармакологические свойства лекарственных средств», грант РФФИ № 17-43-540175 р\_а (2017-2018) «Создание научных основ повышения эффективности лекарственных средств для лечения описторхоза», а также стипендией Президента РФ молодым ученым и аспирантам 2013-2015 г. Работа была выполнена в рамках базовой программы СО РАН 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».

**Оценка содержания диссертации, ее завершенность.** Диссертация Хвостова М.В. оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, структура работы отвечает требованиям и 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, иллюстрирована 29 таблицами и 70 рисунками. Список литературы включает 282 источника.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, определяет цели и задачи исследования, описывает научную новизну и практическую значимость исследования, а также формулирует положения, выносимые на защиту. Приводит данные по апробации результатов, структуре диссертации и количеству опубликованных работ.

В первой главе автор описывает свойства и применение олигосахарида циклодекстрина и различных полисахаридов. Приводит информацию о свойствах и областях применения арабиногалактана и глицирризиновой кислоты.

Вторая глава посвящена описанию «Материалов и методов исследования». Автор дает описание всем исследуемым комплексам, в том числе, их растворимости в



воде. 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. Результаты иллюстрированы большим количеством таблиц и рисунков. Приведенные результаты убедительно показывают эффективность комплексообразования лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой для повышения их биодоступности и снижения эффективных доз.

В четвертой главе автор приводит данные, полученные в экспериментах на клеточных линиях. Эти результаты раскрывают дополнительные механизмы увеличения биодоступности лекарственных средств из исследуемых комплексов-включений.

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

Автореферат содержит основные положения диссертации и оформлен согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Принципиальных замечаний по представленной работе не имею. В рамках научной дискуссии имеются следующие вопросы:

1. Можно ли на основе полученных результатов прогнозировать свойства комплексов арабиногалактана и глицирризиновой кислоты с другими лекарственными средствами?
2. Проникают ли супрамолекулярные комплексы лекарственных средств с арабиногалактаном и глицирризиновой кислотой в системный кровоток или их существование ограничивается желудочно-кишечным трактом?
3. Какой продукт, арабиногалактан или глицирризиновую кислоту в первую очередь стоит рекомендовать для использования в фармацевтической промышленности?

## **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 важная и актуальная научная проблема повышения

биодоступности лекарственных средств, имеющих низкую растворимость в воде и плохую биодоступность.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов диссертация Хвостова М.В. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения 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 Хвостов Михаил Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент:**

заведующий кафедрой управления и  
экономики фармации

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,  
доктор биологических наук, доцент



Ратькин Александр Валентинович

Данные об авторе отзыва: Ратькин Александр Валентинович, доктор биологических наук (шифр специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 634050, Томск, Московский тракт, 2, телефон: +7(3822) 901-101 добавочный 1800, адрес электронной почты: ratkin@ssmu.ru

