

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России Батищевой Галины Александровны на диссертацию Куляк Олеси Юрьевны «Доклиническое исследование фармакокинетики инновационного препарата коэнзима Q<sub>10</sub>», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности - 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия в Диссертационный совет Д 208.008.02 на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

### Актуальность темы диссертации

Современная стратегия лечения ишемии миокарда предполагает поиск новых лекарственных средств с кардиопротекторными свойствами. Это особенно актуально в условиях значительного распространения сердечно-сосудистой патологии в нашей стране и во всем мире.

Оказание экстренной медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом нередко требует времени для доставки пациента в региональный сосудистый центр. Важно обеспечить защиту ишемизированного миокарда от момента развития коронарного события до оказания коронарного вмешательства, а также оказать влияние на процессы ремоделирования, предопределяющие прогноз развития сердечной недостаточности у пациента в будущем.

Многочисленные исследования демонстрируют перспективность использования антиоксидантов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, в том числе препаратов на основе коэнзима Q<sub>10</sub>.

Выбор темы диссертационного исследования автором имеет актуальное значение, поскольку остается малоизученным вопрос доклинического фармакокинетического исследования инновационной лекарственной формы препарата на основе коэнзима Q<sub>10</sub> для внутривенного введения.

Название работы соответствует поставленной цели. Задачи исследования сформулированы в соответствии с необходимостью количественного

определения препарата в биологических жидкостях и тканях, детального фармакокинетического исследования, изучения механизмов экскреции и оценки эффективности препарата на модели острого инфаркта миокарда у крыс. Проводимое исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда «Изучение потенциала и механизмов нейро- и кардиопротективного действия коэнзима Q10 в острых ишемических состояниях» (проект № 14-15-00126).

### **Научная новизна**

Впервые разработана и валидирована биоаналитическая методика определения убихинола в плазме крови и тканях. С помощью программных интернет-ресурсов Millisian 2.1, ALOGPS 2.1 и PubChem Search рассчитаны основные физико-химические характеристики молекулы убихинола.

Автором в эксперименте изучена фармакокинетика препарата убихинола в инновационной лекарственной форме для внутривенного введения с учетом кратности введения. В диссертационном исследовании представлены показатели фармакокинетики, выявлены основные пути экскреции препарата, проверена гипотеза линейности в изучаемом диапазоне доз 5-20 мг/кг, прослежена динамика редокс-статуса коэнзима Q<sub>10</sub> в плазме крови крыс.

Автором доказана способность препарата убихинола, введенного однократно внутривенно после начала ишемии, ограничивать размер зоны повреждения, повышать выживаемость животных и ограничивать размер постинфарктной гипертрофии миокарда.

### **Значимость выводов и рекомендаций для практики**

Валидирована методика количественного определения коэнзима Q<sub>10</sub> в восстановленной форме (убихинола) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием в плазме крови крысы.

Результаты определения фармакокинетики препарата включены в отчет по государственному контракту от 20 августа 2014 года № 14411.2049999.

19.068 с Минпромторгом России в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по теме: «Доклинические исследования кардиопротекторного лекарственного средства на основе коэнзима Q10 для внутривенного введения с целью коррекции острых ишемических состояний миокарда», Шифр «2.1 Острая ишемия 2014».

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела и кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование Куляк О.Ю. выполнено на высоком доказательном уровне. Основные научные положения диссертации основаны на достаточном количестве материала и логично вытекают из полученных результатов исследования.

В исследовании использовались современные лабораторные и инструментальные методы обследования, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию с электрохимическим детектированием. Автором проведен контроль динамики редокс-статуса убихинола после внутривенного введения в плазме и внутренних органах, в том числе в органах-мишенях (сердце, головном мозге), произведен расчет и сравнение основных фармакокинетических параметров для инновационной лекарственной формы препарата. На модели ишемии миокарда у экспериментальных животных (крысы) изучены показатели гемодинамики и величина гипертрофии миокарда.

Статистическую обработку данных, полученных в ходе экспериментов, проводили с помощью программного пакета STATISTICA 8.0 с использованием корреляционно-регрессионного анализа.

## Содержание работы

Диссертация изложена в классической форме, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух разделов, посвященных результатам собственного исследования и их обсуждения, заключения, библиографического указателя, включающего 143 источников литературы (8 отечественных, 135 зарубежных). Работа наглядно иллюстрирована 36 рисунками и 34 информативными таблицами.

**Обзор литературы** освещает современные данные о биосинтезе коэнзима  $Q_{10}$ , включая характеристику его окисленной и восстановленной формы. Автором выполнен глубокий анализ биологических функций и основных механизмов фармакологического действия коэнзима  $Q_{10}$ . Представленные литературные данные по фармакокинетике убихинона и убихинола при различных способах введения обосновывают необходимость разработки новой лекарственной формы препарата.

В основе научного поиска, проведенного автором, обосновано решение клинически важной задачи, направленной на создание новых кардиопротекторных средств. После прочтения обзора актуальность цели и задач выполненного исследования становится очевидной и не вызывает сомнений.

Результаты исследований изложены в форме двух разделов – экспериментальная часть, результаты и их обсуждение.

**Второй раздел «Экспериментальная часть»** содержит 6 протоколов экспериментов. Дизайн исследования согласован с принципами проведения валидации биоаналитической методики, а также с основными требованиями проведения экспериментов на лабораторных животных. Основным аналитическим методом послужила высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимическим детектированием, который является наиболее чувствительным методом определения коэнзима  $Q_{10}$  в биоматериале. Автором дополнительно использованы интернет-ресурсы для расчета физико-химических характеристик молекул убихинола и убихинона.

**Третий раздел «Результаты и их обсуждение»** представлен сведениями о проведении экспериментов с регистрацией и обработкой хроматографических данных с помощью лицензионной компьютерной программы «Kinetica 5.0». В тексте диссертации даны фармакокинетические кривые зависимости, указаны показатели фармакокинетики ( $AUC_{0-48h}$  (мкг\*ч/мл),  $T_{1/2}$  (ч),  $Cl_t$  (мл/мин) с учетом режима введения препарата.

Автором представлена валидация биоаналитической методики, полученные характеристики соответствуют требованиям FDA и EMA, предъявляемым к биоаналитической методике, что свидетельствует о ее пригодности для количественного анализа убихинола в образцах плазмы крови. Разработанная и валидированная методика оценки содержания коэнзима  $Q_{10}$  апробирована в дальнейших экспериментах для определения содержания аналита в образцах тканей и органов. Представленные результаты позволяют заключить, что препарат на основе убихинола, являющегося аналогом эндогенного коэнзима  $Q_{10}$ , в каждом органе и ткани включается в характерное для них окислительно-восстановительное равновесие.

Кардиопротекторная эффективность препарата убихинола в инновационной лекарственной форме для внутривенного введения была изучена на 30 крысах-самцах Wistar. В условиях моделирования ишемии миокарда автором выполнена визуализация участков некроза с контролем показателей гемодинамики и размеров полостей желудочков. Внутривенное введение препарата привело к предотвращению снижения сердечного выброса и ударного объема, ограничив развитие систолической и диастолической дисфункции миокарда. Внутривенное введение препарата убихинола после окклюзии значительно ограничило размер зоны повреждения миокарда. Автором убедительно доказана способность  $CoQ_{10}$  влиять на степень постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы.

**В «Заключении»** проведено обсуждение полученных результатов, что позволяет рассматривать выполненное диссертационное исследование в качестве завершеного доклинического фармакокинетического исследования

нового лекарственного препарата убихинола (изучена его кинетика в плазме крови, распределение по органам и тканям, выявлены основные механизмы экскреции), доказана эффективность использования в качестве кардиопротектора при инфаркте миокарда.

Выводы диссертационного исследования сформулированы с учетом поставленных задач и базируются на полученных результатах исследования.

Основные положения исследовательской работы Куляк О.Ю. с достаточной полнотой отражены в автореферате, 9 публикациях, в том числе 5 - в изданиях, рекомендуемых ВАК и Министерством образования и науки РФ.

Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертационного исследования нет. Диссертация изложена стилистически четко, хорошо аргументирована.

Для подтверждения научной новизны важное значение имеет оформление заявки на изобретение, отражающей кардиопротекторные свойства инновационной лекарственной формы препарата коэнзима Q<sub>10</sub>.

Указанные недочеты принципиально не отражаются на общей положительной оценке работы.

При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какие неблагоприятные побочные реакции были выявлены при экспериментальном исследовании инновационной лекарственной формы препарата на основе коэнзима Q<sub>1</sub> ?
2. Каковы перспективы формирования экспертного досье для перехода к изучению препарата на стадии клинических испытаний ?
3. Какие ресурсы необходимы для серийного производства препарата, какова возможная себестоимость ?
4. Проводился анализ конкурентной способности инновационного препарата коэнзим Q<sub>10</sub> на фармацевтическом рынке России среди уже используемых антиоксидантов ?

## Заключение

Диссертационная работа Куляк О. Ю. на тему «Доклиническое исследование фармакокинетики инновационного препарата коэнзима Q<sub>10</sub>», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной исследовательской работой, в которой доказана кардиопротекторная эффективность новой лекарственной формы препарата на основе коэнзима Q<sub>10</sub> для коррекции острых ишемических состояний миокарда, что по практической значимости, научной новизне, методологическому уровню соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности - 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук по специальности  
14.03.06 Фармакология, клиническая  
фармакология, профессор,  
заведующий кафедрой клинической фармакологии  
ФБОУ ВО «Воронежский государственный  
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России

Г.А. Батищева

394005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10  
Email: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473) 259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:  
Секретарь Ученого совета ФБОУ ВО  
«Воронежский государственный  
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России доктор медицинских наук



Л.А.Титова

« 25 » марта 2019 г.

## Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Батищева, Г.А. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола / Г.А. Батищева, О.А. Мубаракшина, Е.И. Курбатова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18. – №. 10. – С. 50 -54.
2. Батищева, Г.А. Роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов в фармакотерапии хронической сердечной недостаточности / Г.А. Батищева, О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – №. 5. – С. 64-67.
3. Батищева, Г.А. Современные возможности применения кандесартанта в профилактике и лечении сердечно-сосудистой патологии / Г.А. Батищева, О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова [и др.] // Терапия. – 2017. – №. 1. – С. 122-128.
4. Батищева Г.А. Возможности фиксированной комбинации нитридинина и эналаприла в лечении артериальной гипертензии / Г.А. Батищева, О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова [и др.] // Терапия. – 2017. – №. 6. – С. 13-17.
5. Батищева, Г.А. Лекарственные препараты и операторская деятельность: монография / Г.А. Батищева, Ю.Н. Чернов, Н.Ю. Гончарова, С.С. Любавская, Т.Е. Котельникова // Воронеж, издательство «Истоки». – 2018. – 180 с.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук, профессор

Г.А. Батищева

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:  
Секретарь Ученого совета ФБОУ ВО  
«Воронежский государственный  
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук



Л.А. Титова

«25» марта 2019 г.