

Отзыв официального оппонента

на кандидатскую диссертацию Харитоновой Екатерины Викторовны «Биофармацевтический анализ и фармакокинетика убидекаренона», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы

В последние годы при рассмотрении вопросов повышения эффективности и безопасности фармакотерапии различных патологических состояний большое внимание уделяется не только поиску новых препаратов, но и совершенствованию применения имеющихся лекарственных средств путем оптимизации режима дозирования, изменения лекарственной формы и пути введения, создания комбинаций лекарственных средств и других подходов.

Среди имеющихся в арсенале врачей препаратов для коррекции метаболической дисфункции уже несколько десятилетий не ослабевает интерес к лекарственным средствам и биологически активным добавкам содержащим убидекаренон, который также синтезируется самим организмом (коэнзим Q₁₀) и поступает с пищей. В настоящее время эти препараты применяются перорально в виде твердых дозированных или жидких лекарственных форм, что объясняет их крайне низкую биодоступность, что не может гарантировать быструю доставку препарата в ткани при острых патологических состояниях, в то время как эффективность убидекаренона в ургентной терапии сердечно-сосудистых заболеваний доказана. В связи с вышесказанным очевидным становится изучение и создание препарата для парентерального введения.

Таким образом, актуальность настоящего исследования по совершенствованию аналитических методов определения убидекаренона в препаратах и

биологических жидкостях, а также изучению особенностей фармакокинетики после его парентерального введения не вызывает сомнения.

Научная новизна

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые изучена фармакокинетика убидекаренона после внутривенного и внутримышечного введения раствора солюбилизированной субстанции у крыс; доказано интенсивное и быстрое образование его восстановленной формы, повышающей антиоксидантный резерв организма; определена биодоступность убидекаренона при внутримышечном введении; изучено распределение в потенциальные органы-мишени; показана возможность преодоления гематоэнцефалического барьера за счет возможности внутривенного введения.

Научно-практическая значимость

Работа носит фундаментальный и прикладной характер. В результате проведенных исследований разработаны методики количественного определения на основе ВЭЖХ с различными типами детекции, позволяющие определять общее количество убидекаренона, а также отдельно в окисленной и восстановленной форме. Данные методики применимы для количественного анализа убидекаренона как в фармацевтических продуктах (субстанции, лекарственных средствах), так и в биологических объектах (плазма крови, органы).

Экспериментальным путем установлены сроки и условия хранения биообразцов (плазмы крови), содержащих убидекаренон.

Полученные результаты пилотных фармакокинетических исследований показывают перспективность дальнейшей разработки парентеральных лекарственных форм убидекаренона для применения в неотложной терапии острых патологических состояний миокарда и головного мозга.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова.

Диссертация Харитоновой Е.В. оформлена в соответствии с существующими требованиями. Работа изложена на 163 страницах машинописного текста, включает 35 таблиц и 45 рисунков. Состоит из введения; обзора литературы; 5 глав собственных исследований, включающих материалы и методы, результаты исследований и их обсуждение; выводов; списка литературы, включающего 254 источника, из них 229 зарубежных изданий.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, четко формулирует цель и задачи исследования, приводит данные о научной новизне, научно-практической значимости, внедрении и апробации результатов исследования, указывает положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по вопросам биологической роли коэнзима Q, его свойствам, методам определения, а также фармакокинетики и применению препарата убидекаренона.

В главах, посвященных собственным исследованиям, автор описывает материалы и методы (глава 1), используемые в работе, а также приводит фактический материал по результатам исследования (главы 2-5).

Главы 2 и 3, посвященные разработке методик количественного определения убидекаренона в фармацевтических продуктах и биологических объектах содержат количественные данные, иллюстрированные графиками, образцами хроматограмм и спектров. В главе 4 представлены результаты фармакокинетики убидекаренона у крыс при различных путях введения, а также их анализ. В главе 5 автор показывает прикладной характер разработанных методик и возможность их использования с различными целями, а именно для определения содержания коэнзима Q, как возможного маркера окислительного стресса у женщин с бесплодием различного генеза и в оценке эффективности применения препарата убидекаренона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Автором используются современные физико-химические методы исследований и подходы к расчетам и анализу полученных результатов. Все результаты обработаны статистически.

Диссертация завершается выводами, вытекающими из полученных данных и результатов их анализа. Выводы диссертации соответствуют целям и задачам, поставленным в работе.

По теме работы опубликовано 23 научных работ (6 из них в изданиях, рекомендованных ВАК РФ). Автореферат в целом отражает содержание диссертации. Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры фармакологии и кафедры фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова. Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на научно-практических конференциях федерального, регионального и международного уровней.

Принципиальных замечаний и возражений по работе нет.

В то же время при прочтении работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. в работе отсутствуют серии, сроки годности применяемых лекарственных средств;
2. не понятно, в чем заключается сочетанное применение методик ВЭЖХ с электрохимическим детектором и ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектором;
3. не обоснован регламент фармакокинетического исследования – объем выборки (количество животных), катетеризация, время отбора проб, а также не представлены индивидуальные фармакокинетические параметры выборки (только средние значения);
4. каким образом готовили препарат в необходимой дозе для внутривенного и внутримышечного введения? (разведение? введение крайне малого объема?);
5. каким образом учитывали в фармакокинетических расчетах содержание эндогенного коэнзима Q?
6. производилась ли оценка переносимости препарата при внутривенном и внутримышечном введении?

7. почему при изучении распределения по органам и тканям выбран именно левый желудочек? А какое содержание в других отделах сердца?
8. в списке литературы из 254 источников - 229 зарубежных, из них много 90-х годов и работ, посвященных физиологии. Можно было список сократить;
9. в работе встречаются неудачные выражения и многочисленные опечатки.

Данные вопросы не носят принципиального характера и не снижают научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Харитоновой Екатерины Викторовны «Биофармацевтический анализ и фармакокинетика убидекаренона» является законченной научно-исследовательской работой, содержит важные сведения для решения актуальной научной задачи – совершенствование методов количественного определения убидекаренона в фармацевтическом и биофармацевтическом анализе, а также изучение его фармакокинетики при различных путях введения. По актуальности темы, методическому уровню, новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Зав. кафедрой фармацевтической
и токсикологической химии
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова,
доктор фармацевтических наук,
профессор**

Г.В.Раменская

Публикации, близкие тематике диссертационного исследования

1. The influence of B-group vitamins on monooxygenase activity of cytochrome P4503a4: pharmacokinetics and electro analysis of the catalytic properties /Shumyantseva V.V., Shich E.V., Machova A.A., etc. //Biochemistry Suppl. Ser.B: Biomed. Chem.-2012.-Vol.6.-№1.-P.87-93.
2. Определение иматиниба в плазме крови пациентов методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектором /Шохин И.Е., Раменская Г.В., Медведев Ю.В. и др. //Сорбционные и хроматографические процессы.-2013.-Т.13.-Вып.2.-С.220-228.
3. Анализ острых отравлений некоторыми гипотензивными лекарственными веществами методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии/Мельников Е.С., Белова М.В., Раменская Г.В. //Масс-спектрометрия.-2014.-Т.11, №2.-С.81-88