

Отзыв официального оппонента

Магницкой Ольги Валерьевны на диссертационную работу 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 проблемы:

Открытие роли коэнзима Q в организме признают одним из значительных достижений прошлого столетия в области биологической и медицинской наук. В настоящее время убидекаренон занял прочное место в лечении различных патологических состояниях (хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, нейродегенеративных, онкологических заболеваниях, синдроме приобретенного иммунодефицита, мышечной дистрофии, исследуется его влияние на репродуктивную функцию, пародонтоз и др.) как дополнение к стандартной терапии. С возрастом, а также при многих заболеваниях его синтез в организме снижается. Содержащие убидекаренон биологически активные добавки и единичные лекарственные препараты предназначены для приема внутрь, биодоступность при котором крайне мала (2-4%). Быстрое повышение и длительное поддержание высоких уровней убидекаренона в плазме крови и органах могут обеспечить только парентеральные пути введения. При этом возникает необходимость изучения его фармакокинетики и распределения в организме. Солюбилизированная форма убидекаренона в препарате Кудесан® капли для приема внутрь 3% позволяет в эксперименте вводить его не только внутрь, но и внутримышечно и внутривенно.

На мировом рынке в последние десятилетия наблюдается неуклонный рост фармацевтических продуктов, содержащих убидекаренон. Это определяет актуальность совершенствования аналитических подходов как к

оценке их качества, так и к определению в биоматериале для изучения фармакокинетики новых препаратов.

Научная новизна:

Научная новизна работы Харитоновой Е.В. состоит в том, что впервые разработана методика определения убидекаренона в окисленной и восстановленной формах на основе ВЭЖХ-СФ и в сочетании с ВЭЖХ-ЭХ для его анализа в субстанции и биологическом материале.

Впервые изучена фармакокинетика убидекаренона после парентерального введения, определена его относительная и абсолютная биодоступность.

Прослежена динамика редокс-статуса убидекаренона после внутривенного введения.

Научно-практическая значимость:

Исследование, проведенное Е.В. Харитоновой, характеризуется фундаментальным подходом к постановке цели, формулированию задач и теоретической значимостью полученных результатов.

Представленная работа имеет также и прикладной характер, предоставляя разработанные методики и формулируя возможные направления дальнейшего внедрения препаратов убидекаренона. Методика ВЭЖХ-СФ в сочетании с ВЭЖХ-ЭХ позволяет проводить количественный анализ убидекаренона в субстанции, фармацевтических композициях и биологическом материале. Результаты проведенных исследований обосновывают перспективность разработки парентеральных лекарственных форм убидекаренона для использования в urgentных ситуациях; изучения эффективности убидекаренона в составе комплексной терапии для лечения бесплодия различного генеза, повышения эффективности терапии хронической сердечной недостаточности.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела, кафедры фармакологии Факультета фундаментальной медицины МГУ

имени М.В.Ломоносова и используются в материалах лекций, семинаров и практических занятий по теме «Фармакокинетика».

Диссертация Харитоновой Е.В. оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 таблицами и 45 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, включающей 5 глав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 25 отечественных и 229 зарубежных источников.

Во введении автор аргументирует 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 достаточно глубоко представлен анализ отечественной и зарубежной научной литературы на тему фармацевтического и биофармацевтического анализа убидекаренона, а также проведения фармакокинетических и биофармацевтических исследований.

В главах, представляющих результаты собственных исследований, изложены разработка и валидация метода количественного определения убидекаренона, а также данные, полученные в ходе проведения фармакокинетического и биофармацевтического исследования. Работа выполнена с использованием достаточного объема фактического материала для получения достоверных результатов. Автором используются современные методы исследований, адекватные подходы к расчетам и анализу полученных результатов.

Диссертация завершается 9 выводами, основанными на полученных данных и результатах их анализа. Выводы диссертации соответствуют целям и задачам, поставленным во введении. Научно-практические рекомендации логичны и в целом отражают сущность работы.

По теме работы опубликовано 23 научные работы (6 из них в журналах списка ВАК). Автореферат отражает основные положения диссертации.

Основные материалы диссертации докладывались и обсуждались на международных 5 конференциях и конгрессе, 2 всероссийских конференциях.

Принципиальных замечаний и возражений по работе нет.

В то же время при прочтении работы возникли следующие вопросы:

- 1) Считаете ли Вы, что длительность фармакокинетического эксперимента достаточна для оценки параметров фармакокинетики (ведь концентрация убидекаренона не вернулась к исходным значениям к исходу вторых суток)?
- 2) При внутривенном и внутримышечном введении убидекаренона происходит его выраженное накопление в печени. Какое значение этому факту Вы придаете?

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

Заключение

Таким образом, диссертация Харитоновой Екатерины Викторовны «Биофармацевтический анализ и фармакокинетика убидекаренона», является законченной научно-квалификационной работой и содержит новые научные результаты для решения актуальной научной задачи – совершенствования фармацевтического и биофармацевтического анализа существующих и разрабатываемых лекарственных препаратов с целью повышения эффективности терапии социально значимых заболеваний.

По актуальности темы, методическому уровню, новизне и практической значимости полученных результатов диссертация Харитоновой Екатерины Викторовны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, 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.

Официальный оппонент

Магницкая Ольга Валерьевна

профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России,

доктор медицинских наук по специальности

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

e-mail: post@volgmed.ru

Подпись д.м.н., профессора О.В.Магницкой

заверяю

начальник отдела кадров

ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава России,

«__» _____ 2015 г. ФИО

Публикации, близкие тематике диссертационного исследования

1. Магницкая О.В., Смусева О.Н., Лиходеева Ю.В., Ерёменко А.С. АТС/DDD анализ потребления лекарственных средств для лечения хронических форм ИБС в стационарах Волгограда //Клиническая фармакология и терапия. – 2009. - №6. - с. 90-92.
2. Петров В.И., Смирнова Л.А., Магницкая О.В., Рябуха А.Ф., Кузнецов К.А., Сучков Е.А. Количественное определение аторвастатина для проведения терапевтического лекарственного мониторинга, установления фенотипирования по активности СYP450 и межлекарственного взаимодействия у больных ИБС //Биомедицина. – 2010. - №3. – с. 108-109.
3. Петров В.И., Магницкая О.В., Ерёменко А.С., Горбачёва О.В., Сидоркина А.В., Пономарёва Ю.В. Особенности лечения ишемической болезни сердца на фоне бронхообструктивной патологии (фармакоэпидемиологическое исследование) //Астраханский медицинский журнал. – 2011. - №1. – с.256-261.

4. Рябуха А.Ф., Кузнецов К.А., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А., Толкачёв Б.Е. Особенности количественного определения аторвастатина в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – вып.1 (37). – с.53-55.
5. Рябуха А.Ф., Сучков Е.А., Кузнецов К.А., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Ефимова А.А., Толкачёв Б.Е. Разработка хроматографического метода количественного определения аторвастатина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца //Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской технике. – 2011. – №4. – с. 181.
6. Кузнецов К.А., Рябуха А.Ф., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А. Количественное определение ивабрадина в плазме крови методом ВЭЖХ у больных ишемической болезнью сердца //Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской технике. – 2011. – №4. – с. 180.
7. Кузнецов К.А., Рябуха А.Ф., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А. Количественное определение ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – вып.2 (38). – с. 48-50.
8. Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Фармакоэкономическая эффективность мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота для персонифицированного назначения базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (1): 196–199.
9. Магницкая О.В., Пономарева Ю.В., Рязанова А.Ю., Ефимова А.А., Четкина Е.М., Идельбаева Э.С., Букина Н.Ю., Володина Л.А., Карташова Т.Р., Горюшкина А.А. Фармакоэпидемиологическое исследование терапии Н.rylogi- инфекции у взрослых и детей Волгограда. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 185–188.
10. Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 1: 21-25