


«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
член-корреспондент РАН, профессор
А.Д. Дурнев



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова») на диссертационную работу Куляк Олеси Юрьевны «Доклиническое исследование фармакокинетики инновационного препарата коэнзима Q₁₀», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность

Известно, что инфаркт миокарда (ИМ) представляет собой серьезную медико-биологическую проблему, значимость которой обусловлена его распространенностью, высоким уровнем инвалидизации и смертности пациентов.

В рамках стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации «Фарма-2020» ведется поиск новых лекарственных препаратов, с целью расширения спектра лекарственных средств для лечения инфаркта миокарда. Одной из перспективных групп лекарственных препаратов для лечения ИМ являются антиоксиданты.

Коэнзим Q₁₀ является эндогенным липофильным антиоксидантом, присутствующим во всех клетках организма. Он играет важную роль в обеспечении клеток необходимой энергией, так как является кофактором в дыхательной цепи переноса электронов.

Лекарственные препараты, содержащие коэнзим Q₁₀, представлены пероральными лекарственными формами с низкой биодоступностью, что ограничивает их использование в ургентной терапии ишемических состояний.

Лекарственный препарат коэнзима Q₁₀ в инновационной лекарственной форме, разработанный в ЗАО НПО «ДОМ ФАРМАЦИЯ», для терапии острых ишемических состояний является перспективным лекарственным средством и требует проведения доклинических исследований. В связи с этим, тема диссертационного исследования представляется несомненно актуальной и практически значимой.

Диссертационная работа Куляк Олеси Юрьевны посвящена разработке и валидации методики количественного определения коэнзима Q₁₀ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием в биообразцах, а также изучению фармакокинетики инновационного препарата убихинола для внутривенного введения и оценке его кардиопротекторной эффективности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Диссертационная работа Куляк Олеси Юрьевны выполнена с применением современных методик, соответствующих поставленным целям и задачам диссертационного исследования. Выбранный дизайн исследования обеспечивает комплексный подход и объективность полученных результатов. Полученные результаты подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы, основываются на достоверных данных.

Научная и практическая ценность работы

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр фармакологии и фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Результаты изучения фармакокинетики являются составной частью государственного контракта Минпромторга № 14411.2049999.19.068) при частичном финансировании гранта Российского научного фонда «Изучение

потенциала и механизмов нейро- и кардиопротективного действия коэнзима Q10 в острых ишемических состояниях» (проект № 14-15-00126).

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ, 5 из них в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для публикации основных материалов диссертационных исследований.

Значимость полученных соискателем результатов исследования

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (п.3: исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также культурах клеток; п.4: исследование взаимодействия между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связи между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека.) и паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (п.3: разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления; п.4: разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы.)

Автором диссертационной работы разработана и валидирована биоаналитическая методика количественного определения убихинола с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием в плазме и печени крысы.

Кроме того, автором впервые изучена фармакокинетика препарата убихинола в инновационной лекарственной форме для внутривенного введения. Произведена оценка фармакокинетических параметров, выявлены

пути экскреции препарата. Прослежена динамика редокс-статуса коэнзима Q10 в плазме крови после внутривенного введения.

Показана способность 1% водного раствора солюбилизированной субстанции убихинола, введенного однократно внутривенно в первые минуты после начала ишемии, ограничивать размер зоны повреждения, повышать выживаемость и ограничивать размер постинфарктной гипертрофии миокарда.

Полученные результаты включены в экспертное досье по оценке доклинических испытаний для перехода препарата на стадию клинических испытаний.

Содержание работы

Диссертационная работа составлена по классической схеме, состоит из введения, обзора литературы, раздела с описанием материалов и методов, включающего протоколы исследований, результатов, отражающих собственные исследования и их обсуждение, заключения, списка литературы, состоящего из 143 источников (8 отечественных и 135 иностранных). В работе представлено 36 рисунка и 34 таблицы.

Обзор литературы посвящен анализу имеющихся данных о коэнзиме Q10, его биосинтезе, промышленном производстве, лекарственных средств, представленных на рынке. Представлены литературные данные по фармакокинетике и применению окисленной и восстановленной формы препарата коэнзима Q10.

Во втором разделе описаны используемые материалы и методы, представлены 6 протоколов соответствующих экспериментов. Материалы, представленные в данном разделе, соответствуют требованиям по проведению экспериментов на лабораторных животных.

В третьем разделе описаны результаты проведенных исследований. Представлены результаты проведенного сравнительного анализа физико-химических свойств окисленной и восстановленной формы молекулы коэнзима Q10. Выявлены различия в коэффициентах распределения,

растворимости и дипольном моменте. Автором разработана и валидирована методика количественного определения убихинола с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием.

Диссертантом в полном объеме изучена фармакокинетика препарата, которая описывается двухчастевой моделью распределения и носит нелинейный характер. В работе показано, что однократная внутривенная инъекция препарата повышает содержание коэнзима Q10 в печени, почках, селезенке, мозге, левом желудочке, которое остается повышенным как минимум на протяжении 32 часов.

Выявлено, что препарат в неизменном виде выводится с помощью ЖКТ. Многократное введение препарата увеличивает клиренс, время полувыведения и уменьшению AUC, что может свидетельствовать о большем распределении препарата по органам и тканям.

На 21 сутки проведена оценка кардиопротекторных свойств препарата в дозе 10 мг/кг при однократном внутривенном введении в первые минуты после начала ишемии ограничивало размер зоны ишемических повреждений, предотвращало гипертрофию и сохраняло насосную функцию левого желудочка.

В разделе обсуждения проведены анализ и сопоставление полученных результатов с уже имеющимися литературными данными.

Выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам. Цель, поставленная автором, достигнута, поэтому данная диссертационная работа является завершенным исследованием и заслуживает положительной оценки.

Вместе с тем, при прочтении диссертационной работы Куляк О.Ю. возникли следующие вопросы и замечания:

1. В автореферате не представлено описание и результаты разработки методики количественного определения действующего вещества в лекарственном препарате.

2. В представленной спецификации на убихинол, раствор для внутривенного введения, имеются неудачные формулировки и неточности, которые необходимо устранить при дальнейшей работе над нормативной документацией.

3. В диссертации имеются опечатки, которые, однако, не снижают научной ценности работы.

4. На каких образцах была проведена разработка методики количественного определения убихинола в лекарственной форме?

5. Откуда были взяты нормы для лекарственного препарата, представленные в спецификации? Они были получены от производителя лекарственной формы или установлены автором диссертации самостоятельно?

Представленные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Куляк Олеси Юрьевны «Доклиническое исследование фармакокинетики инновационного препарата коэнзима Q10» является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению фармакокинетики и кардиопротекторной эффективности инновационного препарата коэнзима Q10, направленной на расширение перечня лекарственных препаратов для лечения инфаркта миокарда. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени

Отзыв на диссертационную работу обсужден на заседании лаборатории фармакокинетики и химико-технологической лаборатории ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», протокол № от

Заведующий лабораторией фармакокинетики
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»
доктор медицинских наук, профессор

Владимир Павлович Жердев

Руководитель аналитической группы
химико-технологической лаборатории
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»
доктор фармацевтических наук

Любовь Николаевна Грушевская

Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8
Тел.: 8(499)1511881
e-mail: zakusovpharm@mail.ru

Подпись В.П. Жердева и Л.Н. Грушевской заверяю

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
к.б.н.

Крайнева Валентина Александровна

