

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА

о научно-практической значимости диссертации **Сучкова Евгения Александровича** «Метод количественного определения в биологическом материале и фармакокинетические свойства нового производного аденина, обладающего противовирусной активностью», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы диссертационного исследования.

В настоящее время при создании новых оригинальных лекарственных средств большое внимание уделяется проведению фармакокинетических (ФК) исследований. Это связано прежде всего с тем, что только ФК исследования могут ответить на вопрос, какая доля введенной дозы препарата будет доставлена к биомишени и обеспечит фармакологический эффект, каковы основные пути его метаболизма и элиминации. Зачастую, именно в области фармакокинетики лежат основные преимущества новых соединений и именно изменение фармакокинетических свойств обеспечивает новый уровень их эффективности и безопасности.

Качественные доклинические исследования новых препаратов немыслимы без обширных фармакокинетических и биофармацевтических исследований, что требует применения современных высокоточных аналитических методов количественного определения изучаемого биологически активного вещества в различных объектах, в том числе в биологическом материале.

Среди активно разрабатываемых направлений поиска новых препаратов создание высокоэффективных противовирусных средств имеет особое значение, обусловленное важной социальной и экономической значимостью лечения вирусных заболеваний. С этих позиций работа Е.А.Сучкова, посвященная изучению фармакокинетических свойств нового производного аденина, обладающего противовирусной активностью, а также разработка и валидация соответствующего метода количественного определения является интересной и весьма актуальной для фармакологии, прежде всего в практическом отношении.

Научная новизна полученных результатов.

Автором впервые проведено фармакокинетическое исследование нового производного аденина (VMA-99-82), обладающего противовирусной активностью и био-

фармацевтическое исследование его таблетированной лекарственной формы. Для этого разработан и валидизирован новый метод высокоэффективной жидкостной хроматографии количественного определения соединения VMA-99-82 в биологическом материале.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертационная работа имеет достаточный объем, структуру и носит комплексный характер. Она изложена на 131 странице машинописного текста, включает 20 таблиц, 36 рисунков, список использованной литературы (111 отечественных и 91 зарубежный источник). Привлекает внимание обоснованный подход к выбору методик и оценке исследуемых параметров, последовательность, ясность и краткость изложения.

Во введении диссертантом определены актуальность, цель и задачи собственного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы; положения, выносимые на защиту; методология и методы исследования; степень достоверности и апробация результатов, и методы статистической обработки полученного материала.

В обзоре литературы освещены, в основном, общие вопросы проведения фармакокинетических и биофармацевтических исследований при создании новых лекарственных средств. Безусловно, эту главу могло бы украсить сравнение фармакокинетических свойств различных производных аденина с противовирусной активностью и методов определения их в биологическом материале, учитывая, что представители этого класса уже неплохо исследованы. Также было бы интересно ознакомиться с результатами исследования биологической активности изучаемого соединения.

Материалы и методы исследования излагаются в двух подглавах перед описанием разработки и валидации метода количественного определения соединения VMA-99-82 и изучением фармакокинетических свойств нового производного аденина (VMA-99-82).

Результаты собственных исследований содержат основные расчеты, а также анализ полученных экспериментальных данных. Во второй главе представлены результаты разработки и валидации метода количественного определения соединения VMA-99-82, а в третьей - результаты изучения фармакокинетических свойств изучаемого

мого вещества. Четвертая глава содержит результаты биофармацевтического исследования таблетированной лекарственной формы соединения VMA-99-82. Все главы содержат большое число таблиц и рисунков, часть из которых вполне можно было бы вынести в приложения, так как они носят технический характер. К сожалению, в основных материалах автором не указано обоснование выбранной дозы препарата, количество животных, на которых получены те или иные показатели и дисперсия изучаемых параметров. На некоторых рисунках (напр.36) имеется несоответствие обозначений подписи.

Изучение возможных путей метаболизма является важным этапом проведения фармакокинетических исследований и очень отраднo, что автор предпринял попытку с помощью методов *in silico* спрогнозировать основные направления метаболизма и изменения физико-химических свойств изучаемого соединения. В результате на основании компьютерного моделирования установлено, что основные направления биотрансформации изучаемого соединения могут протекать в виде окислительных реакций. К сожалению, автором не проанализировано возможное наличие биологической активности у образующихся соединений.

Обсуждение результатов исследований проведено с привлечением современной литературы, однако, зачастую сопоставление полученных материалов с происходит с данными, полученными этими же исследователями. В заключении диссертации подведены итоги исследований, сформулированы основные выводы по результатам выполненной работы, даны практические рекомендации.

Все экспериментальные исследования выполнены автором лично или при его непосредственном участии, подтверждением этому служат работы, опубликованные в печати (всего 17 научных работ, из них 12 - в изданиях, рекомендованных ВАК). Сформулированные выводы закономерно вытекают из полученных результатов исследования и объективно отражают новизну выполненной диссертационной работы. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Диссертационная работа выполнена в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года

и дальнейшую перспективу» при выполнении госконтракта Минпромторгом России № 11411.1008700.13.077.

В результате проведенных исследований определены аналитические свойства нового производного аденина, изучены его фармакокинетические и биофармацевтические характеристики, что легло в основу создания таблетированной лекарственной формы VMA-99-82 – адепрофена.

Результаты исследования и перспективы внедрения в практику соединения VMA-99-82 включены в материал лекций и практических занятий для студентов, слушателей факультета постдипломного образования и факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.

Замечания к работе.

Замечания к работе были изложены выше при ее анализе. Дополнительно, в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. На чем основан выбор дозы производного аденина при изучении его фармакокинетики?
2. Содержание соединения VMA-99-82 в крови кроликов и крыс при пероральном введении субстанции и таблеток изучалось на протяжении 12 ч. Однако, к точке отсечения концентрация препарата в крови оставалась достаточно стабильной. Исходя из этого, каким образом были рассчитана, например, площадь под фармакокинетической кривой?
3. Известно ли что-либо о влиянии изучаемого производного аденина на функциональные параметры ЦНС, учитывая проникновение и достаточно долгое сохранение препарата в мозге?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности выполненной работы.

Заключение

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, диссертация **Сучкова Евгения Александровича** является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи количественного определения в биологическом материале нового производного аденина и установление его фармакокинетических

свойства. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (биологические науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности

14.03.06 Фармакология, клиническая

фармакология, профессор,

заведующий кафедрой фармакологии

и клинической фармакологии

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургской

государственной

химико-фармацевтической академии

Минздрава России

17 ноября 2014 г.

С.В. Оковитый

197376, г.Санкт_Петербург,

ул.Профессора Павлова, д.14,

лит.А

e-mail: info @pharminnotech.com

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике // Клиническая медицина.- 2012.- Т.90, №9.- С.69-74.
2. Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н. и др. Экспериментальное моделирование хронической сердечной недостаточности // Биомедицина.- 2013.- №3.- С.41-48.
2. Bezborodkina N.N., Chestnova A.Yu., Okovity S.V., [Kudryavtsev](#) B.N. Activity of glycogen synthase and glycogen phosphorylase in normal and cirrhotic rat liver during glycogen synthesis from glucose or fructose // Experimental and Toxicologic Pathology.- 2014.- Vol.66, №.2-3, - P.147-154.