

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук (3.3.3 Патологическая физиология), доцента (3.1.5. Офтальмология), профессора кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, офтальмологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва» **Аксеновой Светланы Владимировны** на диссертацию **Полуосьмак Галины Константиновны** на тему: «Оптимизация кинетики и мидриатического эффекта фенилэфрина природными полимерами», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы диссертационного исследования

Для полноценной визуализации внутренних анатомических структур глаза (в частности, глазного дна) и выполнения хирургических манипуляций требуется состояние фармакологического мидриаза, то есть искусственно расширенного зрачка (M. Iftikhar, S.A. Abariga et al., 2021).

Фармакологический мидриаз индуцируется специализированной группой лекарственных средств — мидриатиками (Mapstone, R., 1970). Их фармакодинамические и фармакокинетические характеристики, такие как скорость наступления эффекта, глубина и продолжительность мидриаза, существенно варьируют в зависимости от химического класса, механизма действия и пути введения препарата (Mapstone, R., 1970). Так, топические М-холиноблокаторы, несмотря на выраженный мидриатический эффект, вызывают циклоплегию продолжительностью до 24 часов, что создаёт значительные неудобства для пациентов и может ухудшать качество их

жизни (Muneeb, F., 2019). Более сбалансированный профиль демонстрируют α -адреномиметики (например, фенилэфрин). За счёт иного молекулярного механизма, включающего специфическое взаимодействие с адренорецепторами и отличную аффинность, они обеспечивают более быстрое достижение максимального мидриаза при сокращённой длительности действия, что оптимизирует процедуру для клинического применения (Burns, S.M., 1989; Craig, E.W., 1991).

Повышение стандартов современной офтальмологии требует разработки лекарственных форм с улучшенным профилем безопасности, включая минимизацию местнораздражающего действия, и с повышенной контролируемостью высвобождения активной субстанции. Перспективным направлением для достижения этих целей является модификация состава топических препаратов за счёт включения природных биополимеров, таких как гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) и гиалуроновая кислота (Guarve, K., 2021). Ключевым технологическим преимуществом данных полимеров служит возможность получение веществ с заданными функциональными свойствами — вязкости, поверхностной натяжения и биоадгезии, что позволяет целенаправленно влиять на взаимодействие с действующим веществом и тканями глаза (Ueda, K., 2020). Благодаря этим свойствам, растительные и животные полимеры стали одними из наиболее востребованных вспомогательных веществ при конструировании современных топических лекарственных форм.

Степень обоснованности научных положений, выводов и результатов, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, были получены в результате системного исследования, реализованного с применением актуальных методов фармацевтического и фармакокинетического анализа. Методологическая корректность работы, залог обоснованности её итогов, обеспечивалась

строгим соблюдением протокола на всех этапах доклинического эксперимента, включая скрупулёзную регистрацию первичных данных. Достоверность доказательной базы подтверждается использованием сертифицированных лабораторных животных, условия содержания которых соответствовали стандартам надлежащей лабораторной практики (GLP), а также применением готовых лекарственных форм с актуальным сроком годности и соблюдением всех регламентов их хранения и транспортировки. Для минимизации систематических ошибок формирование экспериментальных групп проводилось методом рандомизации, а их численность была определена как статистически достаточная для получения репрезентативных результатов. Итоговая математическая обработка данных, включая сводку, группировку и анализ, выполнялась в сертифицированных программах, что гарантирует объективность выводов и исключает влияние субъективного фактора.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Впервые в ходе экспериментального фармакологического исследования изучена зависимость кинетики действующего вещества и динамики мидриатического эффекта фенилэфрина гидрохлорида от введения в состав глазных капель природных полимерных вспомогательных веществ. При сравнительном изучении на модели бодрствующего кролика впервые установлено, что форма, содержащая гипромеллозу, обладает оптимальными характеристиками: время достижения максимального мидриаза сокращается в 2 раза, а длительность эффекта увеличивается на 50% по сравнению с контролем без полимеров, при сохранении глубины ответа. Впервые показано, что комбинация гиалуроновой кислоты с полиэтиленгликолем также значительно улучшает профиль действия (увеличение длительности на 25%, сокращение времени достижения на 45%), хотя и уступает форме с гипромеллозой. Также сделано заключение о том, что ни один из изученных

полимеров не влияет на конечную глубину мидриаза.

Для установления биофармацевтических закономерностей была применена высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Измеренные через 5 минут после закапывания концентрации фенилэфрина гидрохлорида во влаге передней камеры глаза распределились в порядке убывания, четко демонстрируя влияние состава вспомогательных веществ: максимальное содержание отмечено для формы с гипромеллозой и консервантом ($500,80 \pm 8,56$ мкг/мл), затем — с гипромеллозой без консерванта ($445,19 \pm 12,13$ мкг/мл), с комбинацией гиалуроновой кислоты и полиэтиленгликоля ($389,00 \pm 8,75$ мкг/мл) и минимальное — для раствора без полимерных компонентов ($345,78 \pm 13,95$ мкг/мл). Эти данные дают объективное объяснение различий в скорости развития терапевтического эффекта.

Сравнительная оценка местнораздражающего действия выявила оптимальный профиль переносимости у форм, содержащих гипромеллозу, которые не вызывали никаких негативных реакций. Форма с гиалуроновой кислотой и полиэтиленгликолем вызывала слабое смыкание век, в то время как раствор без полимеров приводил к умеренному слезотечению и инъекции сосудов склер.

Микроморфологическое исследование подтвердило высокую толерантность глазных тканей к составам с полимерами, не выявив под их действием патологических изменений в средних и внутренних оболочках. В противоположность этому, форма без полимеров вызывала незначительные, но статистически значимые патоморфологические изменения, включая периваскулярный отек склеры, разрыхление стромы роговицы и дистрофию клеток роговичного эпителия.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Выполненная работа позволила проанализировать особенности

внутриглазной кинетики и фармакодинамики фенилэфрина гидрохлорида в присутствии вспомогательных полимеров, что обогащает научно-практическую базу в области фармакологии мидриатиков и биополимеров. Ключевым практическим выводом является научно обоснованная рекомендация по включению в состав глазных капель природных полимеров — гипромеллозы или гиалуроновой кислоты — для оптимизации мидриатического эффекта фенилэфрина и снижения риска развития местных побочных реакций. Важным методологическим результатом исследования стала валидация способа оценки биодоступности: показано, что измерение концентрации действующего вещества во влаге передней камеры глаза через 5 минут после аппликации служит надежным и информативным критерием оценки концентрации действующего вещества применимым в доклинических исследованиях новых топических лекарственных форм.

Соответствие результатов паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно: п. 3 «Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*» и п. 6 «Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека».

**Полнота освещения результатов исследования в печати.
Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и
индексируемых в международных базах данных**

Результаты исследования представлены в 5 печатных работах, из которых 1 научная работа опубликована в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 научных статьи – в журналах, входящих в международную базу данных Scopus, 1 иная публикация, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской конференции.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа выполнена по традиционной структуре, включающей раздел «Введение», три основных главы, «Заключение», выводы, практические рекомендации и список литературы. Объём работы составляет 118 страниц компьютерного текста, иллюстрированного двадцатью восемью рисунками и шестью таблицами. Библиографический список включает 186 источников, из которых 9 принадлежат отечественным и 177 — зарубежным авторам.

Во введении аргументированно раскрывается актуальность темы, степень её разработанности, формулируются цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Подробно описана методология, сформулированы положения, выносимые на защиту, отмечено соответствие паспорту научной специальности, степень достоверности и апробация результатов. Личный вклад автора является несомненным.

Первая глава представляет собой обзор литературы, отражающий современное состояние изучаемого вопроса. Автор демонстрирует глубокое понимание предмета, критически анализирует существующие данные и обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Во второй главе детально описаны материалы и методы. Дизайн исследования представлен логично и четко, подробно охарактеризованы обоснованность формирования групп животных, методы оценки динамики мидриатического эффекта, местнораздражающего действия и аналитического определения концентрации действующего вещества, в частности метод ВЭЖХ-МС/МС для анализа фенилэфрина гидрохлорида во влаге передней камеры глаза.

В главе, посвященной собственным исследованиям, автор приводит результаты экспериментов на кроликах породы «Советская шиншилла». Структура работы была выстроена для определения зависимости кинетики действующего вещества и динамики мидриатического эффекта от присутствия природных полимеров. Установлено, что формы, содержащие гипромеллозу или гиалуроновую кислоту, обладают оптимальными характеристиками по сравнению с аналогом без полимеров. Проанализированные концентрации объясняют различия в скорости развития эффекта. Оценка местного раздражающего действия и микроморфологический анализ показали, что полимерсодержащие формы не влияют на структуру оболочек глаза, тогда как состав без полимеров вызывает незначительные патоморфологические изменения: периваскулярный отек склеры, разрыхление стромы роговицы и умеренную дистрофию клеток её эпителия.

Третья глава содержит системное и последовательное изложение собственных результатов, свидетельствующее о тщательности проведенного анализа. Заключение и выводы логично вытекают из содержания работы, статистически обоснованы, конкретны и соответствуют поставленным целям. Автореферат адекватно отражает основные положения и структуру диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа хорошо оформлена, имеющиеся отдельные стилистические ошибки не снижают её достоинства.

Кроме того, для поддержания дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

– с чем был связан выбор лабораторной модели бодрствующего кролика и насколько корректна экстраполяция полученных данных в клиническую практику?

– в чем заключается практическая ценность полученных результатов для разработки новых офтальмологических лекарственных форм?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Полуосьмак Галины Константиновны на тему: «Оптимизация кинетики и мидриатического эффекта фенилэфрина природными полимерами», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, связанной с повышением биодоступности и снижением выраженности нежелательных местных реакций на глаз адреномиметика фенилэфрина гидрохлорида, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом ректора № 1179/Р от 29.08.2023 года, Приказом № 0787/Р от 24.05.2024 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Полуосьмак Галина Константиновна заслуживает присуждения искомой

ученой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», (3.3.3 Патологическая физиология), доцента (3.1.5. Офтальмология)

Светлана Владимировна Аксенова

Подпись д.м.н., доцента С.В. Аксеновой заверяю:

Адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68
телефон: +7 (8342) 24-37-32;
электронная почта: mrsu@mrsu.ru

