

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Тарасов

« 14 05 2025 » г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Оптимизация кинетики и мидриатического эффекта фенилэфрина природными полимерами» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полуосьмак Галина Константиновна, 1984 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2008 году по специальности «Фармация».

В 2024 году Полуосьмак Г.К. прикреплен для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, к кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2030/Аэ выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2017 года работает в должности старшего продакт-менеджера в обществе с ограниченной ответственностью «СОЛГАР Витамин» по настоящее время.

Научный руководитель:

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Оптимизация кинетики и мидриатического эффекта фенилэфрина природными полимерами», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, направленную на решение актуальной задачи современной фармакологии – поиска новых способов оптимизации кинетики и мидриатического эффекта фенилэфрина природными полимерами. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Для формирования фармакологического мидриаза используются лекарственные препараты – мидриатики. В зависимости от химической структуры, пути введения, механизма действия лекарственных препаратов, скорости наступления эффекта, глубина и продолжительность мидриаза широко варьируются. Вместе с тем современная офтальмология предъявляет высокие требования к лекарственным препаратам и их лекарственным формам, для предотвращения развития местного раздражающего действия, повышения управляемости выделением активного действующего вещества и др. Эти задачи могут быть решены путем применения природных биополимеров в составе лекарственных форм для топического применения. Одним из таких повсеместно распространенных в природе биополимеров является гипромеллоза или гидроксипропилметилцеллюлоза. Уникальность этого полимера заключается в том, что в зависимости от выбранного при его производстве молекулярного веса можно получать вещество с заданными параметрами вязкости, эмульгирования, поверхностного натяжения, связи с активными веществами лекарственных препаратов и внутренних сред организма, адгезии. В этой связи полимеры на основе целлюлозы нашли чрезвычайно широкое применение в фармацевтическом производстве при создании топических лекарственных форм.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Полуосьмак Г.К. выступила инициатором проведения настоящего исследования, лично ею была сформулирована научная гипотеза и поставлен исследовательский вопрос о влиянии полимерных соединений природного происхождения на кинетику действующего вещества и динамику мидриатического эффекта фенилэфрина гидрохлорида. Диссертант лично провела литературный поиск и обосновала актуальность избранной темы, выбрала объект исследования – двадцать половозрелых кроликов самцов породы «Советская шиншилла», отобрала имеющиеся на российском рынке готовые лекарственные формы фенилэфрина гидрохлорида в зависимости от состава вспомогательных веществ и наличия природных полимеров. Автор самостоятельно выполнила все исследования на лабораторных кроликах по

фиксации характеристик мидриатического действия исследуемых лекарственных форм, а также местного раздражающего действия препаратов. Галина Константиновна активно участвовала в проведении анализа влаги передней камеры на масс-спектрометрическое определение в ней действующего вещества. Помимо этого, принимала деятельное участие в патоморфологическом исследовании секционного материала и его интерпретации. Автор самостоятельно проанализировала все полученные результаты, выполнила статистическую обработку данных, принимала непосредственное участие в написании публикаций по теме своего диссертационного исследования, самостоятельно написала рукопись и автореферат диссертации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

О достоверности полученных результатов и сформулированных положений и выводов по настоящей диссертации свидетельствуют следующие факты: неукоснительное соблюдение протокола доклинического исследования, строгое ведение записей исследования в базе данных, применение сертифицированных здоровых лабораторных животных, содержащихся в условиях, отвечающих требованиям надлежащей лабораторной практики, применение в исследовании готовых лекарственных форм лекарственных препаратов с неистекшим сроком годности и с соблюдением правил хранения и транспортировки, формирование экспериментальных групп случайным образом в объеме 20 кроликов породы «Советская шиншилла», необходимом и достаточном для получения репрезентативных результатов, проведение статистической обработки данных с помощью методов описательной и сравнительной статистики с использованием лицензионного пакета программ SPSS (США).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Выполнено экспериментально-лабораторное фармакологическое исследование по определению зависимости кинетики действующего вещества и динамики мидриатического эффекта адренопозитивного мидриатика фенилэфрина гидрохлорида от присутствия в составе готовых жидких глазных топических лекарственных форм полимерных вспомогательных веществ природного происхождения.

При сравнительном исследовании в эксперименте на бодрствующем лабораторном кролике установлено, что жидкие топические лекарственные формы, содержащие 2,5 % раствор фенилэфрина гидрохлорида, содержащие в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу, обладают оптимальными характеристиками мидриатического эффекта при сравнении с аналогом без полимерных соединений в своем составе: в два раза снижается время достижения максимального мидриаза и на 50 % увеличивается длительность расширения зрачка, при этом глубина мидриаза не зависит от присутствия в составе капель полимера.

С использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием в точке 5 минут после закапывания 1 капли растворов исследуемых веществ во влаге передней камеры определены концентрации фенилэфрина гидрохлорида: готовая лекарственная форма, содержащая 2,5 % раствор фенилэфрина в присутствии гипромеллозы и консерванта, продемонстрировала наибольшую концентрацию ($500,80 \pm 8,56$ мкг/мл), готовая лекарственная форма, содержащая 2,5 % раствор фенилэфрина в присутствии гипромеллозы без консерванта ($445,19 \pm 12,13$ мкг/мл), готовая лекарственная форма, содержащая 2,5 % раствор фенилэфрина в присутствии природного полимера гиалуроновой кислоты и синтетического полимера полиэтиленгликоля ($389,00 \pm 8,75$ мкг/мл), готовая лекарственная форма, содержащая 2,5 % раствор фенилэфрина в отсутствии каких бы то ни было полимерных конституентов ($345,78 \pm 13,95$ мкг/мл). Полученные результаты объясняют различие во времени развития полного мидриаза под действием исследуемых лекарственных форм фенилэфрина гидрохлорида.

Лекарственные формы фенилэфрина гидрохлорида, содержащие в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу, не вызывают развития местного раздражающего действия при введении 1 капли готовой лекарственной формы в конъюнктивальный мешок глаза бодрствующего кролика, в то время как применение глазных капель без гипромеллозы вызывает у животных слабую и умеренную раздражающую реакцию. Объективные результаты, полученные в ходе исследования, показали

способность гипромеллозы уменьшать раздражающее действие фенилэфрина гидрохлорида.

При проведении микроморфологического исследования глаз лабораторных кроликов показано, что на фоне однократного закапывания 1 капли 2,5 % раствора фенилэфрина гидрохлорида в конъюнктивный мешок лабораторного кролика вне зависимости от наличия и состава полимерных компонентов все изученные лекарственные формы не оказывают влияния на структуру средней и внутренней оболочек глаза, тогда как применение готовой лекарственной формы без полимеров сопровождается незначительными патоморфологическими изменениями в виде периваскулярного отека склеры, разрыхления стромы роговицы и явлениями умеренной дистрофии клеток роговичного эпителия.

• **Практическая значимость проведенных исследований**

В результате выполнения диссертационной работы уточнены особенности внутриглазной кинетики действующего вещества, а также фармакодинамики фенилэфрина гидрохлорида в составе глазных капель, содержащих природные и синтетические полимеры, что расширяет научно-практические знания о фармакологии адренопозитивных мидриатиков и полимеров для медицинского применения.

Несомненным практическим значением обладает заключение о том, что при разработке глазных капель, содержащих адренопозитивные мидриатики, для достижения оптимального фармакологического эффекта и снижения рисков формирования местных раздражающих реакций целесообразно использование в качестве вспомогательного вещества природных полимеров – гипромеллозы или гиалуроновой кислоты.

Измерение концентрации действующего вещества во влаге передней камеры глаза кролика в точке 5 минут может служить информативным индикатором, отражающим биодоступность вещества при его топическом применении в составе глазных капель, и может использоваться в виде надежного лабораторного метода при проведении доклинических исследований новых лекарственных средств.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Установлены сравнительные особенности фармакодинамики, локальной безопасности и биодоступности 2,5 % раствора фенилэфрина гидрохлорида, являющегося действующим веществом четырех изученных готовых лекарственных форм: «Препарат 1» и «Препарат 2», содержащих в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу, «Препарат 4», содержащей гиалуроновую кислоту и полиэтиленгликоль, и «Препарат 3», не содержащей полимерных соединений.

Полученные данные являются основой для изучения особенностей внутриглазной кинетики действующего вещества, а также фармакодинамики фенилэфрина гидрохлорида в составе глазных капель, содержащих природные и синтетические полимеры, что расширяет научно-практические знания о фармакологии адренопозитивных мидриатиков и полимеров для медицинского применения.

Полученные в исследовании данные позволили определить, что с целью достижения оптимального фармакологического эффекта и снижения рисков формирования местных раздражающих реакций целесообразно добавление в лекарственные формы глазных капель, содержащих адренопозитивные мидриатики, вспомогательного вещества природных полимеров – гипромеллозы или гиалуроновой кислоты.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Ключевые положения и выводы диссертационной работы внедрены в учебную работу (при чтении курса лекций и проведении практических занятий со студентами) кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедры фармации Института фармации им. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт внедрения № 704 от 18.06.2025.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

На заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) принято решение одобрить исследование в рамках диссертационной работы

«Оптимизация кинетики и мидриатического эффекта фенилэфрина природными полимерами» (исполнитель Полуосьмак Г.К.), протокол № 23-23 от 01.12.2023.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационное исследование соответствует Паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пункту 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 пункту 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 изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 1 научная статья 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 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской конференции.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1) Роль вспомогательных компонентов глазных капель в реализации фармакологического эффект фенилэфрина / Г. К. Полуосьмак, О. В. Сергеева, Е. В. Блинова, С. В. Цветков, С. Е. Зотов, Е. В. Ших // Фармакология & Фармакотерапия. – 2025. – № 2. – С. 32-34.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus:

1) Клиническое и экспериментальное обоснование применения фенилэфрина с гипромеллозой в лечении перенапряжения аккомодации у пациентов с миопией / М. В. Махова, Е. В. Ших, В. В. Страхов, Д. С. Блинов, Г. К. Полуосьмак, Е. В. Семелева, Е. В. Блинова // Клиническая офтальмология. – 2023. – Т. 23. – № 1. – С. 33-38.

2) Влияние гипромеллозы на динамику мидриатического эффекта фенилэфрина в эксперименте / Е. В. Блинова, Г. К. Полуосьмак, Е. А. Литвин, Д. С. Блинов, М. В. Ших, О. С. Вавилова, О. В. Василькина, Е. В. Ших // Российский офтальмологический журнал. – 2023. – Т. 16. – № 1. – С. 119-126.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Природные полимеры как вспомогательные вещества для оптимизации мидриатического эффекта фенилэфрина гидрохлорида / Г. К. Полуосьмак, Б. Н. Хацукова, М. В. Ших, Е. В. Блинова, И. С. Степаненко, Е. В. Ших // Вестник «Биомедицина и социология». – 2023. – Т. 8. – № 4. – С. 10-15.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Роль гипромеллозы в формировании мидриатического эффекта фенилэфрина (экспериментальное исследование) / Е. В. Блинова, Г. К. Полуосьмак, Е. В. Ших, Д. С. Блинов, О. С. Вавилова // Экспериментальная и клиническая фармакология Материалы VI Съезда фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства». 2023. – Т. 86. – № 11S. – С. 19.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Природные полимеры как вспомогательные вещества для оптимизации мидриатического эффекта фенилэфрина гидрохлорида / XXV Международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 17 декабря 2023 г.).

2) Роль гипромеллозы в формировании мидриатического эффекта фенилэфрина (экспериментальное исследование) / VI Съезд фармакологов

«Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства»
(Москва, 24 ноября 2023 г.).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Полуосьмак Галины Константиновны «Оптимизация кинетики и мидриатического эффекта фенилэфрина природными полимерами» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 15 чел.

Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 3 от 9 октября 2025 года.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



В.Н. Дроздов