

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, доцента Пересыпкиной Анны Александровны на диссертационную работу Полуосьмак Галины Константиновны «Оптимизация кинетики и мидриатического эффекта фенилэфрина природными полимерами», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

В клинической офтальмологической практике, при проведении диагностических осмотров, включая офтальмоскопию, и хирургических вмешательств необходимо искусственное расширение зрачка — мидриаз. Фармакологический мидриаз достигается применением лекарственных препаратов в виде глазных капель, обладающих мидриатическим эффектом. Для практических врачей важное значение имеют следующие характеристики мидриатиков: глубина, скорость наступления и продолжительность действия мидриаза, которые зависят от механизма действия и свойств лекарственного препарата. Использование топических М-холиноблокаторов, обеспечивающих длительный мидриаз (до 24 часов), сопряжено с неудобствами для пациентов и может негативно влиять на качество их жизни. Альтернативой являются адреномиметики, такие как фенилэфрин, позволяющие достичь более управляемого эффекта за счёт иного механизма действия.

При создании готовых лекарственных форм глазных капель современные требования фармации ориентированы на повышение безопасности, биосовместимости и контролируемости высвобождения действующего вещества. Решение этих задач представляется в целенаправленной модификации состава глазных капель путём введения природных биополимеров, таких как гипромеллоза

(гидроксипропилметилцеллюлоза) и гиалуроновая кислота. Их уникальность заключается в возможности тонкой настройки реологических и адгезивных свойств (вязкости, поверхностного натяжения) за счёт варьирования молекулярной массы, что напрямую влияет на кинетику и биодоступность активного вещества.

В связи с этим, диссертационное исследование Полуосьмак Г.К., посвященное определению основных характеристик мидриатического эффекта готовых лекарственных форм глазных капель фенилэфрина гидрохлорида, содержащих и не содержащих полимерные компоненты, их влияния на локальную биодоступность, является актуальным.

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

Научные положения, выводы, практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются логическим результатом комплексного исследования, основанного на современных методах *in vivo* исследований, фармакокинетического анализа, морфологических методах исследования. Их обоснованность базируется на методологически корректной организации всех этапов эксперимента, включая строгое соблюдение протокола экспериментального исследования и тщательную фиксацию всех данных. Достоверность обеспечивается использованием сертифицированных здоровых лабораторных животных, содержание которых соответствовало принципам Good Laboratory Practice (GLP), а также применением готовых лекарственных форм с действующим сроком годности и гарантированной правильностью их хранения. Для формирования объективной картины экспериментальные группы были скомпонованы методом случайной выборки в объёме, статистически достаточном для получения репрезентативных результатов. Окончательная обработка данных, включая сводку, группировку и анализ, проводилась с использованием сертифицированного программного обеспечения, что

исключает субъективные ошибки при интерпретации данных.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

В результате сравнительного исследования на бодрствующем кролике установлено, что форма, содержащая 2,5% раствор фенилэфрина гидрохлорида и гипромеллозу, демонстрирует оптимальный мидриатический эффект. По сравнению с контрольным раствором без полимеров время достижения максимального мидриазы для данной формы сокращается в 2 раза, а длительность расширения зрачка возрастает на 50%, без влияния на глубину мидриазы.

Автором показано, что комбинация гиалуроновой кислоты с полиэтиленгликолем также влияет на фармакокинетику глазных капель фенилэфрина гидрохлорида: длительность мидриазы увеличивается в среднем на 25%, а время его развития сокращается на 45%. Однако по данным показателям эта комбинация уступает форме с гипромеллозой. Как и гипромеллоза, данный полимерный состав не оказывает влияния на глубину мидриазы.

С помощью метода ВЭЖХ-МС/МС количественно определены концентрации фенилэфрина гидрохлорида во влаге передней камеры глаза через 5 минут после инстилляций, что выявило прямую зависимость между составом лекарственной формы и уровнем действующего вещества. Наибольшая концентрация зафиксирована для формы с гипромеллозой и консервантом ($500,80 \pm 8,56$ мкг/мл), затем следуют форма с гипромеллозой без консерванта ($445,19 \pm 12,13$ мкг/мл), форма с гиалуроновой кислотой и полиэтиленгликолем ($389,00 \pm 8,75$ мкг/мл) и, наконец, контрольный раствор без полимеров ($345,78 \pm 13,95$ мкг/мл). Данный градиент концентраций служит прямым биофармацевтическим обоснованием выявленных ранее различий во времени развития максимального мидриазы.

При оценке местной переносимости показано, что формы с

гипромеллозой не вызывают раздражающего действия. В то же время комбинация гиалуроновой кислоты с полиэтиленгликолем провоцировала слабую реакцию (смыкание век), а применение раствора без полимеров приводило к умеренной реакции, проявляющейся слезотечением и инъекцией сосудов склеры.

Микроморфологическое исследование подтвердило эти наблюдения: все исследуемые формы, содержащие полимеры, не оказывали повреждающего воздействия на структуру средних и внутренних оболочек глаза. В противоположность этому, в наружной оболочке глаза 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

В результате диссертационного исследования проведен комплексный анализ внутриглазной кинетики и фармакодинамики фенилэфрина гидрохлорида в составе полимерсодержащих глазных капель. Полученные данные вносят существенный вклад в представление о практическом применении полимеров в офтальмологии. Установлено, что для достижения оптимального профиля эффективности и безопасности (минимизации местнораздражающего действия) при разработке глазных капель на основе фенилэфрина целесообразно использовать такие природные полимеры, как гипромеллоза или гиалуроновая кислота. Кроме того, исследование подтвердило, что измерение концентрации действующего вещества во влаге передней камеры глаза на раннем сроке (5 минут) является информативным и надежным лабораторным индикатором его биодоступности, что может быть положено в основу методологии доклинических исследований новых топических офтальмологических средств.

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 построена по традиционному для диссертаций плану, имеет завершенную и четкую структуру, включает раздел «Введение» и 3 главы: главу 1 с литературным обзором; главу 2 с подробным описанием материала и методов исследования; главу 3, описывающую особенности

мидриатического действия изученных лекарственных форм с результатами аналитического определения концентрации действующего вещества во влаге передней камеры, описанием результатов исследования местнораздражающего действия и патоморфологии глаза; раздел «Заключение»; выводы; практические рекомендации; список сокращений и условных обозначений; список литературы.

Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного текста, иллюстрирована двадцатью восемью рисунками и шестью таблицами. Библиографический список содержит выходные данные 186 работ, из которых 9 работ отечественных и 177 – зарубежных авторов.

Раздел «Введение» раскрывает актуальность темы, степень ее разработанности, цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Методология и методы исследования подробно описаны. Сформулированы положения, выносимые на защиту, отмечено соответствие паспорту научной специальности, степень достоверности, апробация результатов. Личный вклад автора не вызывает сомнений, результаты исследования опубликованы, представлена классическая структура и объем диссертации.

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

Во второй главе детально описаны материалы и методы исследования. Дизайн исследования представлен логично и четко. Подробно охарактеризованы обоснованность формирования групп животных, методы оценки динамики мидриатического эффекта, наличия местнораздражающего действия, определения концентрации действующего вещества исследуемых лекарственных форм, а также метод определения концентрации фенилэфрина гидрохлорида во влаге передней камеры исследуемых животных.

В главах, посвященных описанию собственных исследований, автор

приводит результаты, полученные в ходе экспериментов на животных, и их обсуждение. Результаты иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков.

Структура работы выстроена с целью определения значимости экспериментального фармакологического исследования, призванного выявить зависимость кинетики действующего вещества и динамики мидриатического эффекта от присутствия природных полимеров в глазных каплях. Установлено, что жидкие лекарственные формы фенилэфрина гидрохлорида, содержащие гипромеллозу или гиалуроновую кислоту, обладают оптимальными характеристиками мидриатического эффекта по сравнению с аналогом без полимеров. Проанализированные методом ВЭЖХ-МС/МС концентрации действующего вещества во влаге передней камеры глаза объясняют различия в скорости развития фармакологического ответа. В ходе исследования была оценена степень местного раздражающего действия исследуемых форм. С помощью микроморфологического анализа установлено, что ни одна из лекарственных форм не оказывают влияния на гистологическую структуру внутренней и средней оболочек глаза, в то время как применение состава без полимеров вызывает незначительные патоморфологические изменения в виде периваскулярного отека склеры, разрыхления стромы роговицы и явлениями умеренной дистрофии клеток роговичного эпителия.

Третья глава содержит результаты собственных исследований, которые представлены системно и последовательно. Изложение материала и результатов свидетельствует о тщательности проведенного анализа.

Заключения и выводы логично вытекают из содержания работы, статистически обоснованы, сформулированы конкретно, соответствуют поставленным целям и задачам. В заключении обобщены и проанализированы результаты диссертации. Автореферат содержит основные положения диссертации и отражает ее главные разделы и положения.

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Работа хорошо оформлена, имеющиеся отдельные стилистические ошибки не снижают её достоинства. Для поддержания дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. За счёт какого механизма, на Ваш взгляд, природный полимер гипромеллоза проявляет свое защитное действие в отношении роговицы глаза?

2. В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется большое количество глазных капель, в том числе адреномиметиков и препаратов, содержащих фенилэфрина гидрохлорида. Удовлетворяют ли они потребности врачей и пациентов и какими нежелательными эффектами обладают?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Полуосьмак Галины Константиновны на тему: «Оптимизация кинетики и мидриатического эффекта фенилэфрина природными полимерами», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является завершённой 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) утвержденным приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179/Р от 29.08.2023 г. Приказом №0787/Р от 24.05.2024), 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 фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», доктор биологических наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), доцент

Анна Александровна Пересыпкина

3 февраля 2025 года

Подпись д.б.н., доцента А.А. Пересыпкиной заверяю:



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес организации: 308015, Российская Федерация, г. Белгород, ул. Победы, 85

Тел.: +7 (4722) 30-12-11

E-mail: Info@bsu.edu.ru

Официальный сайт: <https://bsuedu.ru/bsu/>