

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе и
международному сотрудничеству
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

академик РАН, д.м.н., профессор,
И.В. Поддубная



И.В. Поддубная
2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации **Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации** о научно-практической ценности диссертационной работы **Жиенбаевой Динары Дуйсенгазыевны** на тему: **«Фармакокинетика, безопасность и переносимость нового лекарственного средства ФС-1»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность темы диссертационного исследования

Поиск и разработка антибактериальных средств всегда являлась актуальной задачей фармацевтической науки и индустрии, однако, в XXI веке, веке повсеместной и нарастающей лекарственной устойчивости микроорганизмов, в условиях стремительной потери эффективности существующих антибиотиков и распространения нозокомиальных инфекций, ВИЧ-инфекции и роста смертности от сепсиса, нехватка новых эффективных противомикробных средств ошутима особенно остро (Coates AR, Halls G, 2011). Между тем, за последние годы разработано неадекватно малое количество противомикробных лекарственных средств, большая часть которых является лишь несколько улучшенной версий более старых препаратов своего класса, и таким образом, по мнению ряда экспертов, уже через довольно короткий промежуток времени человечество может оказаться на пороге новой «доантибиотической» эры (Appelbaum PC, 2012).

В идеальном варианте антибактериальное средство, которое могло бы сколько-нибудь существенно изменить сложившуюся ситуацию, должно обладать широким спектром действия и иметь низкий потенциал развития лекарственной устойчивости. Этим критериям соответствуют препараты йода, длительно и повсеместно применяющиеся в качестве антисептических агентов, обладающих исключительной эффективностью, однако имеющих ряд нежелательных реакций, ограничивающих их системное применение. Исходя из этой совокупности факторов, представляется перспективным создание новых антибактериальных средств на основе йода, обладающих его уникальными преимуществами и лишенными недостатков уже существующих препаратов.

Целью разработки исследуемого лекарственного средства ФС-1 явилось создание средства, обладающего низкой токсичностью, не подавляющего иммунную систему организма, хорошо проникающего внутрь клетки, обладающего потенцирующим действием в отношении известных антибактериальных лекарственных средств.

Оценка показателей переносимости и безопасности новых лекарственных средств здоровыми добровольцами является определяющим этапом при подборе минимально токсической дозы и схемы лечения.

В связи с этим актуальность работы не вызывает сомнения.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В диссертационном исследовании впервые изучены показатели фармакокинетики нового лекарственного средства ФС-1 при однократном и многократном приеме здоровыми добровольцам на основании чего установлено, что процесс абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации ФС-1 подчиняется законам линейной кинетики. Период полувыведения ФС-1 в β -фазе составлял 17 ± 5 и 20 ± 16 (ч) (по двум методам

определения), среднее время удерживания в организме MRT - $16,8 \pm 2,4$ (ч), что позволило выбрать режим введения ФС-1 – 1 раз в сутки.

Впервые изучена переносимость нового лекарственного средства ФС-1 при однократном и многократном приеме, на основании чего определена минимально токсическая доза при однократном приеме здоровыми добровольцами 5 мг/кг массы тела, и при многократном приеме – удовлетворительная переносимость ФС-1 в дозе 2,5 мг/кг массы тела, хорошая переносимость – 1,25; 2,0 (мг/кг массы тела).

Впервые изучены показатели безопасности нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при однократном и многократном приеме, на основании чего были определены предвиденные побочные реакции. По определению причинно-следственной связи к достоверным побочным/нежелательным явлениям отнесены симптомы отека слюнных желез (боли и/или жжение в проекции околоушных желез, сухость во рту или гиперсаливация, повышение амилазы панкреатической), металлический привкус, наблюдавшиеся у здоровых добровольцев, принимавших ФС-1 в дозе 5,0 мг/кг массы тела и выше. Также предвиденной побочной реакцией являлось нарушение гемостаза у добровольцев, принявших ФС-1 в дозах 5,0; 10,0 и 15,0 (мг/кг массы тела)

Научно-практическая значимость

Проведенное исследование дает оценку безопасности, переносимости нарастающих доз нового лекарственного средства ФС-1 при однократном и многократном применении. На основании изученных фармакокинетических параметров ФС-1 определен режим дозирования. Полученные данные были использованы при изучении эффективности и безопасности лекарственного средства ФС-1 при применении в комплексном лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа оформлена в соответствии с общими требованиями и построена по традиционной схеме и состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования и обсуждение», общих выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, проиллюстрирована по ходу изложения 59 рисунками и 60 таблицами. Список литературы включает 187 источника, как отечественных, так и зарубежных.

Во введении автором обоснована актуальность, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования.

В литературном обзоре продемонстрировано хорошее знание современного состояния изучаемой проблемы, четко изложены разделы, касающиеся актуальности проблемы и постановки задачи диссертационной работы.

Во второй главе дается общая схема работы, представлены использованные методы исследования. Описаны все основные этапы работы.

Результаты диссертационного исследования обсуждаются в полном объеме.

Диссертация завершается 9 выводами, и практическими рекомендациями, основанными на полученных данных и результатах их анализа.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Результаты исследования прошли апробацию на научных конференциях и опубликованы в 12 печатных работах, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Полученные в работе результаты могут быть использованы в исследованиях при создании новых оригинальных препаратов в рамках изучения фармакокинетики безопасности и переносимости лекарственных средств с содержанием йода в АО «Научный центр противомикробных препаратов» и других организациях. А также для дальнейшего изучения эффективности и безопасности лекарственного средства ФС-1 при применении в комплексном лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Жиенбаевой Д.Д. «Фармакокинетика, безопасность и переносимость нового лекарственного средства ФС-1», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Кукеса Владимира Григорьевича и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной и практической задачи фармакологии по изучению фармакокинетики и переносимости лекарственного средства ФС-1 у здоровых добровольцев.

По научной новизне и практической значимости результатов исследования, методическому уровню выполненная диссертационная работа полностью соответствует критериям п. п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в редакции постановления правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к кандидатским диссертационным работам, а ее автор Жиенбаева Динара Дуйсенгазыевна

заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв на диссертацию Жиенбаевой Динары Дуйсенгазыевны подготовлен заведующим кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Сычевым Дмитрием Алексеевичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 7 от «21» марта 2018 года.

Доктор медицинских наук

(14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология),

Член-корреспондент РАН, профессор РАН,

профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии

и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Согласен на обработку моих персональных данных

 Сычев Дмитрий Алексеевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

телефон: (499) 252-21-04, e-mail: rmapo@rmapo.ru, web-сайт: <https://rmapo.ru>

Подпись д.м.н., член-корреспондента РАН, профессора РАН, профессора

Сычева Д.А. удостоверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

 Савченко Людмила Михайловна

