

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Арчаковой Ольги Александровны, выполненной на тему «Разработка аналитических подходов к проведению исследований фармакокинетики препаратов лаппаконитина», представленной в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2.

Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Биологически активные соединения, получаемые из растений рода Аконит, давно известны в медицине как лекарственные средства и токсиканты. Одним из представителей данной группы соединений является лаппаконитин – дитерпеновый алкалоид, получаемый из аконита белоустого и аконита северного, давно применяемый в фармакотерапии аритмий. Препараты лаппаконитина включены в различные рекомендации по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний в качестве препарата резерва при наджелудочковых аритмиях и давно выпускаются в Российской Федерации. Вместе с тем, в современной научной литературе в недавнем времени отсутствовали публикации, описывающие фармакокинетику препаратов лаппаконитина, а также методики количественного определения лаппаконитина в плазме крови человека, применимые для проведения фармакокинетических и других биоаналитических исследований. Изучение фармакокинетики лаппаконитина и разработка биоаналитических подходов к определению действующего вещества и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина является актуальной задачей с точки зрения медицинской и фармацевтической науки и практики, так как позволит не только актуализировать данные об изучаемом лекарственном соединении, но и выработать более четкую тактику его медицинского применения.

В рамках представленной работы диссертантом рассмотрены различные виды биоаналитических матриц и их применимость в фармакокинетических исследованиях лаппаконитина. Подобраны условия пробоподготовки

лаппаконитина и его метаболита, позволяющие добиться высокой степени извлечения исследуемых соединений. Разработаны условия хроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования лаппаконитина, N-дезацетиллаппаконитина и внутреннего стандарта тримебутина. Отдельно стоит отметить, что предлагаемые диссертантом условия биоаналитической методики определения исследуемых веществ в плазме крови позволяет оптимизировать проведение фармакокинетического исследования данного препарата за счёт снижения времени пробоподготовки и времени хроматографирования, что особенно актуально при проведении фармакокинетических исследований, для которых характерно большое количество проб при проведении аналитической части исследования.

Результаты исследования были доложены на нескольких научно-практических конференциях с международным участием и опубликованы в высокорейтинговых научных журналах, входящих в перечень научных изданий ВАК и международную научную базу Scopus, публикации по теме диссертации полностью отражают результаты исследования и соответствуют всем предъявляемым требованиям. При рассмотрении автореферата можно сделать заключение о том, что диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 4.

Результаты проведенного исследования имеют высокую теоретическую и практическую значимость. Предложенные автором подходы могут быть применены не только в рамках фармакокинетических, но и при проведении химико-токсикологических исследований, а также в клинической практике при индивидуальном подборе дозировки лаппаконитина в рамках терапевтического лекарственного мониторинга.

При прочтении автореферата принципиальных замечаний не возникло, однако есть несколько уточняющих вопросов и замечаний:

1. Рассматривались ли Вами возможности использования метода ВЭЖХ с УФ-детектированием, и если да, почему предпочтение было отдано методу ВЭЖХ с тандемным масс-детектированием?

2. Каким образом проводили сравнение фармакокинетических параметров исследуемого лекарственного препарата с аналогичными препаратами, зарегистрированными на территории Российской Федерации?

3. В автореферате не указано количество и концентрация вводимого внутреннего стандарта, что необходимо было сделать.

4. В подписи к рис. 10 и 11 - хроматограммы модельных образцов - стоило указать концентрации всех компонентов пробы.

Отмеченные замечания не снижают значимости проведенных исследований и достоинств работы.

Таким образом, в диссертационной работе Арчаковой О. А. решена важная научная задача, которая заключается в разработке биоаналитических подходов к определению лаппаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина для последующего изучения фармакокинетики лекарственных препаратов на основе лаппаконитина гидробромида.

Судя по автореферату, диссертационная работа Арчаковой О. А. на тему «Разработка аналитических подходов к проведению исследований фармакокинетики препаратов лаппаконитина», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенным научным трудом, решающим важнейшую научную задачу проведения биоаналитических и фармакокинетических исследований препаратов лаппаконитина. Диссертация по актуальности, теоретической и практической значимости, научной новизне соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям. В соответствии с вышеизложенным считаем, что автор представленной диссертации, Арчакова Ольга Александровна, заслуживает

присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений  
и соматопсихиатрических расстройств  
государственного бюджетного учреждения здравоохранения  
города Москвы «Научно-исследовательский институт  
скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента  
здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук  
(14.03.03 – патологическая физиология), доцент

Белова Мария Владимировна

«10» марта 2024 года

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.  
Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»  
Место нахождения и адрес юридического лица:  
129090, Российская Федерация, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д.3  
Телефон: +7 916 553-18-96  
e-mail: BelovaMV@sklif.mos.ru

Подпись Беловой Марии Владимировны заверяю

Ученый секретарь  
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
кандидат медицинских наук



Шахова Ольга Борисовна