

## 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

Сердечно-сосудистые заболевания – одна из наиболее распространенных нозологий в Российской Федерации и в мире. Одним из наиболее сложных заболеваний с точки зрения фармакотерапии являются аритмии. Лаппаконитин – лекарственное средство растительного происхождения, по химической структуре представляющее собой алкалоид в виде соли гидробромида, применяющееся в терапии желудочковых и наджелудочковых аритмий в качестве препарата резерва, то есть в случае неэффективности терапии первого рода. Однако до настоящего времени в научной литературе отсутствовали данные о фармакокинетики лаппаконитина, что делало затруднительным проведение рациональной фармакотерапии аритмий при помощи данного препарата, что зачастую приводило врачей к необходимости эмпирического подбора дозы и режима дозирования. Кроме того, помимо самого лаппаконитина, значительную фармакологическую активность проявляют его метаболиты, наиболее заметным из которых является N-дезацетиллаппаконитин, образующийся в организме человека в результате ферментативных превращений и определяющий в значительной степени фармакологическую активность препарата. Все вышесказанное в значительной степени определяет актуальность проводимого исследования.

В рамках представленной работы впервые были разработаны условия хроматографического разделения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина, подобраны условия масс-спектрометрического детектирования. Отдельно стоит отметить раздел, в котором автор осуществляет выбор биологической матрицы для проведения фармакокинетического исследования, что имеет важнейшее значение, так как подобного рода исследование проводится впервые. Выбор внутреннего стандарта осуществлен на основе сопоставления химических и физико-химических свойств, а также хроматографического поведения исследуемых соединений. Выбор способа пробоподготовки основан на том, что данный способ позволяет получать пробы, пригодные для проведения хроматографического анализа с наименьшей затратой ресурсов, а также основываясь на химических свойствах и растворимости исследуемых соединений в применяемом осадителе ацетонитриле.

Представленная методика была успешно применена для проведения фармакокинетического исследования препаратов лаппаконитина, проводившегося впервые. Немаловажным достоинством разработанной методики является возможность оценки метаболического превращения лаппаконитина в его основной метаболит, так как она позволяет определять одновременно оба вещества в одной пробе. На наш взгляд, данный фактор делает возможным применение разработанной методики в дальнейшем в

рамках проведения терапевтического лекарственного мониторинга при индивидуальном подборе дозы, что определяет практическую значимость рассматриваемой работы.

Научные положения диссертации полностью соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в части пункта 4 – «Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы».

По теме исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в наукометрической базе данных Scopus. Высокий уровень проведенного исследования, определяющий актуальность и практическое значение рассматриваемой работы определяется в том числе немалым количеством цитирований данных публикаций в том числе и представителями клинической медицины.

Критических ошибок и замечаний при рассмотрении автореферата не отмечено, однако возникает вопрос к диссертанту:

Одним из наиболее распространенных в научном мире способов пробоподготовки в рамках проведения фармакокинетических исследований является осаждение белков органическими растворителями, основанное на плохой растворимости белковых молекул в данных растворителях. Изучали ли Вы при разработке условий пробоподготовки возможность проведения осаждения белков растворами трифторуксусной или трихлоруксусной кислот и влияние закисления пробы на химическую устойчивость лапаконитина?

Данный вопрос имеет дискуссионный характер и в значительной степени является рекомендацией к проведению исследований в будущем.

Таким образом, в диссертации Арчаковой Ольги Александровны решена важная научная задача, которая заключается в разработке и валидации методики совместного определения лапаконитина и N-дезацетиллапаконитина в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС, которая может быть использована для изучения фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов на основе лапаконитина гидробромида. Судя по автореферату, диссертационное исследование Арчаковой О. А. на тему «Разработка аналитических подходов к проведению исследований фармакокинетики препаратов лапаконитина», 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 аналитической части исследования фармакокинетики препаратов лапаконитина. Экспериментальные данные, представленные в работе, имеют немаловажное значение, а сама 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.

Химик-эксперт Центра персонализированной медицины государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат химических наук (05.11.11 – хроматография и хроматографические приборы)

Родина Татьяна Александровна

«14» июня 2024 года

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Почтовый адрес:

109240, Российская Федерация, г. Москва, Яузская ул., д. 11/6

Телефон: +7 903 287-24-46

e-mail: semina\_tatiana@mail.ru

Подпись Т. А. Родиной заверяю

Начальник отдела  
Щербаченко В.В.

кадров  
Щербаченко

