

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Смирнова Валерия Валерьевича на тему: «Разработка комплексного подхода оценки активности основных изоферментов метаболизма лекарственных средств для изучения их фармакокинетики на различных этапах исследований *in vivo*, а также персонализации фармакотерапии», представленной на соискание учёной степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Смирнова Валерия Валерьевича посвящена актуальной теме – изучению фармакокинетики лекарственных веществ, а именно их биотрансформации. Ключевым разделом фармакокинетики является метаболизм ксенобиотиков, который более других отвечает за индивидуальный ответ организма на лекарственное вещество.

Создание комплексного подхода для оценки активности метаболизма лекарственных средств на основе хроматографических методов и масс-спектрометрии актуальна как при разработке и изучении лекарственных веществ, так и на этапе клинического применения для персонализации терапии.

Новизна исследований и полученных результатов

Диссертационное исследование В.В. Смирнова обладает значительной научной новизной и содержит ряд положений, разработанных впервые, что подтверждено патентом РФ на изобретение.

Автором впервые предложена и обоснована математическая методика расчета концентрации эндогенных соединений в биообъектах, определяемых методом хроматографии без использования «чистых» биообъектов для калибровочных кривых, а также дорогостоящих дейтерированных аналогов маркеров – субстратов изоферментов CYP450 и их метаболитов.

Для подтверждения достоверности разработанного математического подхода установлена сходимость результатов, полученных данным методом и при использовании дейтерированных стандартов

Впервые предложены оригинальные методики для оценки активности метаболитов, успешно используемые при проведении доклинических и клинических исследований и в клинической практике.

Практическая значимость полученных результатов и рекомендации по их использованию

Результаты исследования включают разработку и валидацию хроматографических методик количественного определения различных эндогенных и экзогенных веществ в биологических жидкостях. Приведен большой массив данных по использованию разработанных методик в практике при проведении доклинических и клинических испытаний и для рационализации проводимой фармакотерапии.

Практическая значимость диссертационного исследования подтверждена внедрением его результатов в деятельность государственных научных и высших учебных заведений. Помимо этого, результаты диссертации послужили основой для разработки учебных пособий по фармакологии и фармацевтической химии.

Сформирован подход и комплексная методика оценки активности изоферментов системы цитохрома P450 для изучения фармакокинетики лекарственных средств при проведении доклинических и клинических исследований на различных стадиях жизненного цикла и этапах обращения лекарственных средств, в том числе на этапе применения, а также при персонализации фармакотерапии.

Разработан и представлен алгоритм количественного определения (хроматографическими методами) эндогенных веществ в биообъектах, позволяющий получить достоверную интервальную оценку концентрации эндогенных соединений, в то время как существующие методики ограничиваются точечной оценкой концентрации, которая определяется по калибровочной кривой.

Очень важно, что полученные В.В. Смирновым экспериментальные данные позволяют глубже охарактеризовать фармакокинетику применяемых в клинике препаратов (ривароксабан, омепразол, апиксабан, феназепам,

галоперидол, карбамазепин, этилметилгидроксипиридин) и их взаимодействие с другими лекарственными средствами при совместном применении.

Полученные автором экспериментальные данные позволяют оценить эффективность и безопасность фармакотерапии пациентов с различными нозологическими формами (в частности, сердечная недостаточность, алкоголизм, язва желудка, бронхиальная астма). В.В. Смирновым получен патент «Способ активации изофермента P450 (CYP) 3A4 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью», разработаны Методические рекомендации «Обследование больных бронхиальной астмой для диагностики стероидной резистентности с учетом клинико-иммунологических и генетических особенностей с целью оптимизации эффективности лечения».

Результаты исследования отражены в 59 научных работах автора, в том числе 37 из них в журналах индексируемых в WoS, SCOPUS и рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Основные результаты были представлены на многочисленных конгрессах, симпозиумах, конференциях, в том числе и международных.

Заключение

Автореферат диссертации Смирнова Валерия Валерьевича на тему: «Разработка комплексного подхода оценки активности основных изоферментов метаболизма лекарственных средств для изучения их фармакокинетики на различных этапах исследований *in vivo*, а также персонализации фармакотерапии» позволяет судить о том, что диссертационная работа, представленная на соискание учёной степени доктора фармацевтических наук, является завершённой научно-квалификационной работой и полностью соответствует паспортам специальностей 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Работа отвечает требованиям п. 15 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 Сеченовского Университета от 31.01.2020 г.
№ 0094/Р.

Считаю, что Смирнов Валерий Валерьевич заслуживает присуждения
ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям
14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология и
14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России

Николаева Ирина Александровна

Телефон 8(499) 612-88-03 (сл.)

8(916) 868-41-46 (моб.)

Почта: nikolaeva.immune@mail.ru

Доктор биологических наук (14.00.36 – Аллергология и иммунология),
ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА
России.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального
медико-биологического агентства

115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

