

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской  
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет),

кандидат медицинских наук, доцент  
Бутнaru Д.В.



2020 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)**

Диссертация 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» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В период подготовки диссертации Смирнов Валерий Валерьевич работал в должности доцента на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2016 г. и по настоящее время.

В 2007 году Смирнов В.В. окончил Государственное образовательное учреждение высшего образовательного образования Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Фармация».

**Научные консультанты:** Раменская Галина Владиславовна, доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института фармации им. А.П. Нелюбина, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Кукес Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

**Актуальность темы исследования** обусловлена разработкой с использованием современных хроматографических методов анализа комплексного подхода оценки активности ферментов метаболизма путем фенотипирования основных изоферментов системы цитохрома P450. Разработанный подход был апробирован для решения различных задач фармации на этапах создания, регистрации и клинического применения лекарственных средств – субстратов цитохрома P450. Представлены возможности использования разработанного подхода в доклинических и клинических исследованиях, а также для рационализации и персонализации терапии лекарственными препаратами в ходе лечения. Так в настоящее время фенотипирование в основном используется для изучения потенциальных лекарственных взаимодействий у новых биомолекул на стадии доклинических и клинических испытаний. По результатам таких исследований возможно сделать выводы о возможности или нежелательности одновременного приема препаратов разных групп. В клинической практике фенотипирование может использоваться главным образом

для двух целей: проспективно - для выявления пациентов с риском возникновения лекарственных взаимодействий или ретроспективно - для объяснения побочных эффектов или неэффективности лечения. Регуляция активности ферментов CYP450 с помощью индукторов или ингибиторов является еще одним подходом, который можно использовать для идентификации эндогенных биомаркеров CYP450 с использованием метаболомного анализа. Эта область широко исследована во многих работах, целью которых является выявление эндогенных маркеров CYP3A4.

Цель работы состояла в создании комплексной методики оценки активности основных изоферментов метаболизма лекарственных средств для изучения их фармакокинетики на различных этапах исследования *in vivo* и персонализации фармакотерапии. В работе предложен новый подход с использованием математического аппарата для количественного определения эндогенных маркеров и их метаболитов в биологических жидкостях, позволяющий не использовать дейтерированные внутренние стандарты. Кроме того, в работе проведено сравнение различных способов определения активности одного и того же изофермента. Проведено большое количество исследований, показывающих возможность применения разработанных методик в приложении к различным задачам доклинических и клинических исследований лекарственных средств, а также использование этих методик в клинической практике с целью персонализации фармакотерапии.

Диссертационная работа Смирнова В.В. выполнена в рамках комплексной темы кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования». Номер государственной регистрации 01.2.011.68237. Соответствует плану научных исследований кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева «Основные направления создания и оценки качества лекарственных средств». Номер государственной регистрации 01.2.009.07145.

## **Научная новизна**

- Впервые с учетом разработанных методик и математического аппарата научно обоснован и сформулирован комплексный подход к фенотипической оценке активности основных изоферментов системы CYP450, участвующих в биотрансформации большинства лекарственных средств, положенный в основу изучения фармакокинетики ЛС – субстратов CYP450 на различных стадиях жизненного цикла и этапах обращения лекарственных средств, что отвечает современным требованиям к персонализации фармакотерапии.
- Обоснован и сформулирован подход к оценке ингибирующих и индуцирующих свойств веществ, а также к установлению их субстратной принадлежности.
- Доказан методический подход к расчету концентрации эндогенных соединений в биообъектах, измеренных методом хроматографии, который позволяет получить статистически достоверную интервальную оценку концентрации эндогенных соединений. Особенностью данной методики является использование исключительно анализируемого биообъекта для проведения количественного определения эндогенных веществ, без использования, так называемых, «чистых» биообъектов для калибровочных кривых, а также дорогостоящих дейтерированных аналогов маркеров – субстратов изоферментов CYP450, и их метаболитов.
- Предложено использование разработанных методик для коррекции фармакотерапии феназепамом и карбомазепином при совместном применении у больных алкоголизмом.
- Установлена сходимость результатов оценки активности изофермента CYP3A4, полученные с использованием различных эндогенных субстратов – кортизола и холестерина, и их метаболитов.
- Доказана субстратная принадлежность препарата Афазол и его способность к индукции системы CYP450.

## **Научно-практическая значимость**

Результаты диссертационного исследования позволили с помощью современных хроматографических методов анализа создать методологическую основу комплексной оценки эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии пациентов с различными нозологическими формами, такими как сердечная недостаточность, алкоголизм, язва желудка, бронхиальная астма и индивидуализировать режим дозирования препаратов в ходе лечения. Сопоставление активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста, также позволяет оптимизировать дозирование препаратов - субстратов, что способствует повышению эффективности и безопасности фармакотерапии.

Применение методического подхода и математического аппарата к расчету концентрации эндогенных соединений позволяет получать достоверную оценку концентрации эндогенных соединений в биологических объектах, а предложенные методики определения способствуют оптимизации работы фармакокинетических и клинических лабораторий, занимающихся определением лекарственных средств при проведении терапевтического лекарственного мониторинга.

Научно обоснованная и апробированная комплексная методика определения концентрации лекарственных средств и их метаболитов с целью фенотипирования изоферментов системы цитохрома P-450 способствует оптимизации и индивидуализации дозирования лекарственных средств и обеспечивает персонализированный подход фармакотерапии.

## **Связь темы диссертации с планом научных исследований**

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого совета Института фармации и трансляционной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 28.11.2016 (Протокол № 3)

## **Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации**

Автор принимал непосредственное личное участие в разработке научной концепции диссертационной работы, включающей формулировку темы, цель и задачи исследования, обоснования номенклатуры объектов и методов анализа. Смирновым В.В. предложена методология, осуществлен сбор, проведен критический анализ экспериментальных данных, обобщены и статистически обработаны результаты исследований. Все полученные данные научных исследований неоднократно опубликованы в различных журналах. Диссертационная работы и автореферат написаны лично автором.

## **Степень обоснованности научных положения, выводов, рекомендаций**

Степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждена многократной повторностью экспериментов с использованием современных аналитических методов и их валидацией, статистической обработкой результатов, полученных различными способами, сравнением с результатами экспериментов и расчетов по другим моделям, соответствием теоретических гипотез и практических результатов.

## **Внедрение результатов диссертации в практику**

Результаты были внедрены в работу кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева и кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), лаборатории клинической фармакологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, лаборатории клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Минздрава России, лабораторию фармакокинетики ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова" РАН.

## **Полнота опубликования в печати**

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 59 научных работах автора, в том числе 36 из них в журналах SCOPUS и ВАК Минобрнауки России.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТОВ ПОДСЕМЕЙСТВА CYP3A НА УРОВЕНЬ РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ФЕ-  
НАЗЕПАМА® У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ,  
КОМОРБИДНЫМИ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ/ Застрожин  
М.С., Панов А.С., Петухов А.Е., **Смирнов В.В.**, Панкратенко Е.П., Гришина  
Е.А., Рыжикова К.А., Сорокин А.С., Савченко Л.Д., Брюн Е.А., Сычев Д.А. //  
Наркология. 2019. Т. 18. № 4. С. 34-43.

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ CYP3A НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗО-  
ПАСНОСТЬ КАРБАМАЗЕПИНА У ПАЦИЕНТОВ С АФФЕКТИВНЫМИ  
РАССТРОЙСТВАМИ, КОМОРБИДНЫМИ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИ-  
МОСТЬЮ/ Застрожин М.С., Панов А.С., Гришина Е.А., **Смирнов В.В.**, Ры-  
жикова К.А., Шипицын В.В., Иванов А.В., Скрябин В.Ю., Сорокин А.С.,  
Савченко Л.Д., Брюн Е.А., Сычев Д.А. //Наркология. 2019. Т. 18. № 2. С. 60-  
68.

EFFECTS OF CYP2D6 ACTIVITY ON THE EFFICACY AND SAFETY  
OF MIRTAZAPINE IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDERS AND  
COMORBID ALCOHOL USE DISORDER / Zastrozhin M.S., Skryabin V.Yu.,  
**Smirnov V.V.**, Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Chumakov E.M., Bryun E.A.,  
Sychev D.A. // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2019. Т. 97. №  
8. С. 781-785.

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ CYP2D6 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И  
БЕЗОПАСНОСТЬ ФЛУВОКСАМИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВ-  
НЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, КОМОРБИДНЫМИ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗА-  
ВИСИМОСТЬЮ / Застрожин М.С., **Смирнов В.В.**, Сорокин А.С., Гришина  
Е.А., Рыжикова К.А., Бедина И.А., Шипицын В.В., Савченко Л.М., Бузик

О.Ж., Копоров С.Г., Брюн Е.А., Сычев Д.А. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2018. Т. 73. № 6. С. 411-419.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХСН /Кукес В., Ших Е., Жестовская А., Прокофьев А., Дроздов В., **Смирнов В.В.**, Павлова Л. //Врач. 2018. Т. 29. № 2. С. 69-70.

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ CYP2D6 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МИРТАЗАПИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, КОМОРБИДНЫМИ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ / Застрожин М.С., Антоненко А.П., Панкратенко Е.П., **Смирнов В.В.**, Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Иванов А.В., Бедина И.А., Бузик О.Ж., Шипицын В.В., Копоров С.Г., Брюн Е.А., Сычев Д.А. //Наркология. 2018. Т. 17. № 12. С. 60-68.

CYP3A ACTIVITY AND RIVAROXABAN SERUM CONCENTRATIONS IN RUSSIAN PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS /Sychev D.A., Vardanyan A., Badanyan A., Denisenko N., Rozhkov A., Hachatryan E., **Smirnov V.**, Ananichuk A. //Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2018. Т. 22. № 1. С. 51-54.

THE INFLUENCE OF CYP3A5 POLYMORPHISMS ON HALOPERIDOL TREATMENT IN PATIENTS WITH ALCOHOL ADDICTION /Zastrozhin M.S., Grishina E., Ryzhikova K.A., **Smirnov V.V.**, Savchenko L.M., Bryun E.A., Sychev D.A. //Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2018. Т. 11. С. 1-5.

CYP3A AND CYP2C19 ACTIVITY IN URINE IN RELATION TO CYP3A4, CYP3A5, AND CYP2C19 POLYMORPHISMS IN RUSSIAN PEPTIC ULCER PATIENTS TAKING OMEPRAZOLE/ Denisenko N.P., Ryzhikova K.A., Sozaeva Z.A., Grishina E.A., Sychev D.A., Sizova Z.M., **Smirnov V.V.** // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2018. Т. 11. С. 107-112.

INFLUENCE OF ABCB1 AND CYP3A5 GENE POLYMORPHISMS ON PHARMACOKINETICS OF APIXABAN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ACUTE STROKE/ Kryukov A.V., Sychev D.A., Andreev D.A., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Ryabova A.V., Loskutnikov M.A., **Smirnov**

V.V., Konova O.D., Matsneva I.A., Bochkov P.O.// Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2018. Т. 11. С. 43-49.

WHICH CYTOCHROME P450 METABOLIZES PHENAZEPAM? STEP BY STEP IN SILICO, IN VITRO, AND IN VIVO STUDIES/ Ivashchenko D.V., Rudik A.V., Poloznikov A.A., Nikulin S.V., **Smirnov V.V.**, Tonevitsky A.G., Bryun E.A., Sychev D.A.// Drug Metabolism and Personalized Therapy. 2018. Т. 33. № 2. С. 65-73.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СУРЗА4 У БОЛЬНЫХ ГОРМОН-ЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ/ Красных Л.М., **Смирнов В.В.**, Егоренков Е.А., Червинская Т.А., Курбачева О.М.// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 11. С. 7-9.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ/ Застрожин М.С., Сычев Д.А., Черников А.В., Гришина Е.А., **Смирнов В.В.**, Савченко Л.М., Романов А.С., Галактионова Т.Е., Комаров С.Д., Рыбицкая М.В., Брюн Е.А.// Наркология. 2017. Т. 16. № 3 (183). С. 74-81.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ/ Застрожин М.С., Сычев Д.А., Гришина Е.А., **Смирнов В.В.**, Савченко Л.М., Пахомов С.Р., Агузаров А.Д., Доворов Д.В., Рыбицкая М.В., Брюн Е.А.// Наркология. 2017. Т. 16. № 1 (181). С. 82-86.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТОВ ПОДСЕМЕЙСТВА СУРЗА НА ПОКАЗАТЕЛЬ УРОВНЯ РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГАЛОПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ/ Застрожин М.С., Сычев Д.А., Мирошниченко И.И., Баймеева Н.В., Нечаев М.О., Гришина Е.А., Созаева Ж.А., Иващенко Д.В., **Смирнов В.В.**, Дюжев Д.В., Савченко Л.М., Пахомов С.Р.,

Скрябин В.Ю., Брюн Е.А.// Психическое здоровье. 2017. Т. 15. № 3 (130). С. 42-48.

СОПОСТАВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P450 CYP2C9 У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА/ Сычев Д.А., Бордовский С.П., Никулин В.Э., Польшина Н.И., Аникин Г.С., Данилина К.С., **Смирнов В.В.**// Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Т. 12. № 3. С. 250-253.

DO CYP2C19 AND ABCB1 GENE POLYMORPHISMS AND LOW CYP3A4 ISOENZYME ACTIVITY HAVE AN IMPACT ON STENT IMPLANTATION COMPLICATIONS IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS?/ Rytkin E., Mirzaev K.B., Grishina E.A., **Smirnov V.V.**, Ryzhikova K.A., Sozaeva Zh.A., Giliarov M.Iu., Andreev D.A., Sychev D.A.// Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2017. Т. 10. С. 243-245.

URINE METABOLIC RATIO OF OMEPRAZOLE IN RELATION TO CYP2C19 POLYMORPHISMS IN RUSSIAN PEPTIC ULCER PATIENTS/ Denisenko N., Sychev D., Sizova Zh., **Smirnov V.**, Ryzhikova K., Sozaeva Zh., Grishina E.// Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2017. Т. 10. С. 253-259.

GENOTYPING AND PHENOTYPING OF CYP2D6 AND CYP3A ISOENZYMES IN PATIENTS WITH ALCOHOL USE DISORDER: CORRELATION WITH HALOPERIDOL PLASMA CONCENTRATION/ Zastrozhin M.S., Bryun E.A., Skryabin V.Y., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Mirzaev K.B., Markov D.D., Snalina N.E., Savchenko L.M., Miroshnichenko I.I., Baymeeva N.V., **Smirnov V.V.**, Nosikova P.G.// Drug Metabolism and Personalized Therapy. 2017. Т. 32. № 3. С. 129-136.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГАЛОПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ С АДДИКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ/ Застрожин М.С., Лепяхин В.К., Сычев Д.А., Гришина Е.А., **Смирнов В.В.**, Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сорокин

А.С., Наумова А.Г., Иванюк А.В. // Молекулярная медицина. 2016. Т. 14. № 6. С. 27-34.

ВЛИЯНИЕ КАРБАМАЗЕПИНА НА АКТИВНОСТЬ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P450 3A4 У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ/ Застрожин М.С., **Смирнов В.В.**, Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Матис О.А., Нечаев М.О., Наумова А.Г.// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79. № 10. С. 18-21.

РОЛЬ CYP3A4 P450 В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ/ Жестовская А., **Смирнов В.В.**, Прокофьев А., Кукес В., Сычев Д.// Врач. 2016. № 9. С. 54-57.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP3A5 НА ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГАЛОПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЗАВИСИМОСТЬЮ/ Застрожин М.С., Сычев Д.А., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Калле Е.Г., Марков Д.Д., **Смирнов В.В.**, Рыбицкая М.В., Савченко Л.М., Брюн Е.А.// Наркология. 2016. Т. 15. № 12 (180). С. 42-46.

THE CORRELATION BETWEEN CYP2D6 ISOENZYME ACTIVITY AND HALOPERIDOL EFFICACY AND SAFETY PROFILE IN PATIENTS WITH ALCOHOL ADDICTION DURING THE EXACERBATION OF THE ADDICTION/ Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., **Smirnov V.V.**// Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2016. Т. 9. С. 89-95.

ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИЕЙ "КОКТЕЙЛЬНЫМ" МЕТОДОМ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ/ Егоренков Е.А., **Смирнов В.В.**, Мясникова Т.Н., Романова Т.С.// Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 3 (16). С. 170-172.

"КОКТЕЙЛЬНЫЕ" МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450 IN VIVO С ПО-

МОЩЬЮ БИОАНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК: ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ МЕТОДИК И ПЕРСПЕКТИВА ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ/ Егоренков Е.А., **Смирнов В.В.**// Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1 (14). С. 184-188.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ БИОАНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПИНОЛИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТА 6-ГИДРОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-БЕТА-КАРБОЛИНА С ЦЕЛЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP2D6/ Абдрашитов Р.Х., Петухов А.Е., **Смирнов В.В.**// Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1 (14). С. 190-194.

ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АФОБАЗОЛА С ПРЕПАРАТОМ-СУБСТРАТОМ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P450 CYP2C9/ Грибакина О.Г., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., **Смирнов В.В.**, Шевченко Р.В., Жердев В.П.// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 12. С. 18-22.

АССОЦИАЦИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP2D6 С ПРОФИЛЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГАЛОПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ВЛЕЧЕНИЕМ К АЛКОГОЛЮ/ Сычев Д.А., Застрожин М.С., **Смирнов В.В.**, Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Сорокин А.С., Агузаров А.Д. //Вестник Российского государственного медицинского университета. 2015. № 4. С. 36-39.

АКТИВНОСТЬ ЦИТОХРОМА P450 (CYP2C9), ОЦЕНЕННАЯ ПО ЛОЗАРТАНОВОМУ ТЕСТУ, КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПОДБОРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА/ Арсланбекова С.М., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Казаков Р.Е., **Смирнов В.В.**, Магомедова Н.М., Голухова Е.З.// Российский кардиологический журнал. 2015. Т. 20. № 10. С. 70-74.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P-450 3A4 С ПРОФИЛЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГАЛО-

ПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ВЛЕЧЕНИЕМ К АЛКОГОЛЮ/ Застрожин М.С., **Смирнов В.В.**, Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Есакова А.П., Галактионова Т.Е.// Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. Т. 23. № 4. С. 51-56.

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ CYP2D6 С ПРИМЕНЕНИЕМ ПИНОЛИНА/ Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., **Смирнов В.В.**// Фармация. 2015. № 5. С. 41-44.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP3A4 И ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНА CYP2C19 НА АНТИАГРЕГАНТНЫЙ ЭФФЕКТ КЛОПИДОГРЕЛА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО/ Мирзаев К.Б., Казаков Р.Е., **Смирнов В.В.**, Андреев Д.А., Сычев Д.А.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 4. С. 344-354.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОРТИЗОЛА И ЕГО МЕТАБОЛИТА В МОЧЕ КРЫС/ Емельянов М.И., **Смирнов В.В.**, Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Блынская Е.В., Кондаков С.Э.// Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2013. Т. 54. № 1. С. 61-64.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ДОЗИРОВАНИЯ ВАРФАРИНА С АКТИВНОСТЬЮ CYP2C9, ОЦЕНЕННОЙ ПО СОДЕРЖАНИЮ ЛОЗАРТАНА И ЕГО МЕТАБОЛИТА Е-3174 В МОЧЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА/ Арсланбекова С.М., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., **Смирнов В.В.**, Кузнецова Е.В., Голухова Е.З.// Кардиология. 2013. Т. 53. № 12. С. 21-24.

IN VIVO ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОТНОШЕНИЯ МАРКЕРОВ CYP2C9 И CYP1A2 ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АФОБАЗОЛА В СРАВНЕНИИ СО СТАНДАРТНЫМИ ИНДУКТОРАМИ И ИНГИБИТОРАМИ ЦИТОХРОМОВ/ Новицкая Я.Г., Грибакина О.Г., Литвин А.А., Колыванов Г.Б.,

Жердев В.П., Смирнов В.В., Середенин С.Б.// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 11. С. 36-39.

**Основные положения диссертации были доложены** и обсуждены на EAACI practical allergy diagnosis. allergy school (Москва, 2015 г.), IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Молекулярная диагностика (Москва, 2017), EAACI Congress (Барселона, 2015 г.), 6-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2016 Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ» (Воронеж, 2016 г.) XIII Congress EASPT (Прага, 2017 г.), 4-я Московская конференция "Вотчаловские чтения" (Москва, 2018), EAACI Congress (Лиссабон, 2019 г.), Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика» (Шымкент, 2019 г.), 5-я Московская конференция "Вотчаловские чтения" (Москва, 2019) International Conference on Advances in Pharmaceutical Drug Development, Quality Control and Regulatory Sciences (DDRS 2020) (Будапешт, 2020 г.).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертационную работу.

### **Заключение**

Диссертационная работа Смирнова В.В. 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» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Рос-

сийской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация 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» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук в диссертационном совете по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на совместном заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института Фармации им. А.П.Нелюбина, кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 30 человек.

Результаты голосования: «за» - 30 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 7 от 10.02.2020 г.

### **Председатель**

д.ф.н., профессор, профессор кафедры  
фармацевтической и токсикологической  
химии им. А. П. Арзамасцева Института  
фармации А.П. Нелюбина  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

  
Садчикова Н.П.