

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Н.И. КРИХЕЛИ

1 » декабря 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кургузовой Дарьи Олеговны на тему: «Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертационного исследования

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и её форма – неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) – относятся к числу наиболее распространенных хронических заболеваний ЖКТ, поражая до 20-40% взрослого населения в развитых странах. Высокая частота рецидивов, выраженное снижение качества жизни пациентов и значительные экономические

затраты на терапию обуславливают статус данного заболевания как актуальной медико-социальной проблемы.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), в частности, омепразол, остаются краеугольным камнем фармакотерапии кислотозависимых заболеваний: врачи сталкиваются с существенной вариабельностью эффективности ИПП в реальной клинической практике, что приводит к недостаточному управлению симптомами. Традиционно данное явление объясняют генетическими особенностями метаболизма, лекарственными взаимодействиями и низкой комплаентностью, в то время как фундаментальная причина – фармацевтические особенности лекарственных форм – часто остается без должного внимания и оценки. Это особенно важно в условиях активной политики импортозамещения и роста доли воспроизведенных лекарственных средств (ВЛС) на фармацевтическом рынке Российской Федерации: особую актуальность приобретает проблема скрытых дефектов лекарственных форм, не выявляемых при стандартных процедурах регистрации. Существующие методы доказательства биоэквивалентности, основанные на исследованиях с участием здоровых добровольцев, не учитывают патофизиологические особенности больных с заболеваниями ЖКТ, что поднимает вопросы к регуляторным процедурам и создает потенциальные риски для пациентов. Не менее актуальна и выдвинутая в работе гипотеза о вкладе некачественных лекарственных форм ИПП в развитие феномена псевдорезистентности *H. pylori* к кларитромицину. Поскольку кларитромицин является кислотонеустойчивым антибиотиком, его эффективность напрямую зависит от адекватной кислотосупрессии, обеспечиваемой ИПП. Аберрантное высвобождение омепразола в желудке может опосредованно приводить к неудачам эрадикационной терапии, что ошибочно интерпретируется как резистентность *H. pylori*.

Проведенное Кургузовой Д.О. диссертационное исследование напрямую отвечает на вызовы, обозначенные в современных регуляторных

документах, которые предписывают пристальное изучение биофармацевтических свойств лекарственных форм.

Таким образом, комплексное исследование, сочетающее современные методы фармацевтического анализа (ТСКР в моделируемых патологических условиях) с клинико-фармакологическим подходом, представляется чрезвычайно актуальным как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения, фармации и регуляторной политики.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Кургузовой Дарьи Олеговны «Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни» выполнена согласно научно-исследовательской программе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые выполнено модельное фармацевтическое и клинико-фармакологическое исследование, оценивающее влияние патологического дуоденогастрального рефлюкса (ПДГР) и медикаментозной кислотосупрессии на высвобождение омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм, его фармакокинетику и качество жизни пациентов с НЭРБ.

Впервые с помощью ТСКР-модели показана возможность высвобождения в желудке омепразола из лекарственных форм ряда

воспроизведенных препаратов на фоне высокоамплитудных колебаний внутрижелудочного pH при ПДГР.

Впервые с помощью ТСКР-модели продемонстрирована возможность самоиндукции внутрижелудочного высвобождения действующего вещества из лекарственных форм у ряда воспроизведенных препаратов омепразола с кишечнорастворимыми оболочками, разрушающимися в средах с умеренно кислыми значениями pH.

Впервые обоснована возможность развития псевдорезистентности *H. pylori* к кларитромицину фактом вероятного применения макролида совместно с ИПП с разрушающимися в умеренно кислой среде кишечнорастворимыми оболочками, высвобождающими кислонеустойчивый ИПП в желудке с утратой антисекреторного эффекта, необходимого для реализации фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия кислотонеустойчивого кларитромицина и ИПП в составе схем эрадикации *H. pylori*.

Высокая степень достоверности результатов диссертационного исследования Кургузовой Д.О. обеспечена репрезентативным объемом выборки, прослеживаемым дизайном исследования, использованием современных инструментально-лабораторных методов и адекватным статистическим анализом.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность полученных в диссертационной работе результатов обеспечивается комплексной методикой исследования, включающей как фармацевтические методы *in vitro*, так и клинко-фармакологические исследования *in vivo*. Корректная постановка цели и задач, репрезентативный объем клинического материала (54 пациента с НЭРБ), стандартизированные условия проведения экспериментальной и клинической частей работы, применение современных аналитических методов

(ВЭЖХ, масс-спектрометрия), а также адекватные методы статистической обработки данных обеспечивают высокую достоверность полученных результатов. Логически выверенная интерпретация экспериментальных и клинических данных, их соответствие современным представлениям о фармакокинетике и фармакодинамике ИПП свидетельствуют об обоснованности выводов и практических рекомендаций. Положения, выносимые на защиту, полностью отражают содержание работы и соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Внедрение и рекомендации по использованию результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования нашли практическое применение в научной и учебной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы профессионального и дополнительного профессионального образования по специальности «Фармакология, клиническая фармакология». Результаты исследования обеспечивают фундамент для дальнейшего изучения вопроса оптимизации фармакотерапии кислотозависимых заболеваний ЖКТ.

Значимость полученных результатов для развития отрасли

Полученные в диссертационной работе данные имеют важное значение для развития клинической фармакологии, внося существенный вклад в понимание роли фармакокинетических факторов в эффективности лекарственной терапии. Работа Кургузовой Д.О. расширяет представления о предикторах клинического ответа на распространенную в клинической практике терапию ингибиторами протонной помпы за счет комплексной

оценки влияния патофизиологических состояний на стабильность кишечнорастворимых лекарственных форм.

Практическая значимость работы проявляется в разработке новых подходов к контролю качества воспроизведенных лекарственных средств. Выявленный феномен «сброса дозы» омепразола и самоиндуцированного высвобождения в условиях фармакологической кислотосупрессии демонстрирует недостаточность существующих методов и указывает на необходимость совершенствования нормативной базы, в частности, требований к проведению теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) для препаратов с модифицированным высвобождением.

Полученные результаты обосновывают важность клинико-фармакологической персонализации выбора лекарственных препаратов при кислотозависимых заболеваниях. Описанный механизм развития псевдорезистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину, связанный с дефектами лекарственных форм ИПП, вносит новый аспект в понимание причин неэффективности эрадикационной терапии и задает направление для оптимизации схем лечения.

Результаты исследования создают прочную основу для дальнейших научных исследований, направленных на повышение качества и клинической эффективности воспроизведенных лекарственных средств, а также могут быть использованы в образовательном процессе для подготовки специалистов в области клинической фармакологии, фармации и гастроэнтерологии.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выполнении всех этапов диссертационного исследования: разработка дизайна и методов его выполнения, формулировка актуальности, анализ литературных данных, проведение доклинического и клинического этапов. На этапе анализа и обобщения полученных результатов автором была также лично проведена

статистическая обработка материалов исследования. Диссертантом самостоятельно сформулированы выводы и оформлена рукопись диссертации. Все публикации по теме диссертации подготовлены при непосредственном участии Кургузовой Д.О. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в личном участии на всех этапах.

Полнота изложения результатов исследования в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе: 4 статьи в журналах, включенных в международную базу Scopus; 3 статьи в журналах, включенных в базу RSCI; 1 иная публикация.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение собственных результатов»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений («Приложение А», «Приложение Б», «Приложение В»). Работа проиллюстрирована 31 таблицей (29 таблиц в тексте и 2 таблицы в Приложениях) и 23 рисунками (22 рисунка в тексте и 1 в Приложении). Библиографический указатель включает 202 работы, из них на русском языке – 95 источников, 107 работ на английском языке.

Раздел «Введение» включает в себя основные характеристики работы: актуальность темы исследования, степень ее разработанности, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, степень

достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, публикации по теме диссертации.

Первая глава «Обзор литературы» изложена последовательно, хорошо структурирована и отражает современное состояние проблемы.

Глава «Материалы и методы» достаточно полно отражает ход исследования и характеристику его этапов. Используемые методы статистического анализа свидетельствуют о высоком методологическом уровне выполнения работы.

Глава 3 содержит результаты проведенного исследования, которые также проиллюстрированы таблицами и рисунками, демонстрирующими полученные данные. Результаты изложены подробно.

В главе 4 «Обсуждение собственных результатов» подробно анализируются полученные данные, оценивается их значимость и предлагаются направления для дальнейших исследований.

В заключении кратко излагаются основные полученные результаты, подводятся итоги работы. Выводы соответствуют задачам изучения.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание завершеного исследования и соответствует всем разделам, положениям и выводам представленной автором работы.

Вопросы и замечания

Существенных замечаний к диссертационной работе Кургузовой Дарьи Олеговны на тему «Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни» нет.

Заключение

Диссертационное исследование Кургузовой Дарьи Олеговны на тему «Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни», выполненное под руководством д.м.н., профессора, профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) Серебровой Светланы Юрьевны, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по оптимизации фармакотерапевтической эффективности препаратов омепразола разных производителей при лечении кислотозависимых заболеваний и эрадикации *H. pylori* за счет разработки и внедрения комплексного подхода по выявлению скрытых дефектов лекарственных форм, влияющих на стабильность кларитромицина и эффективность терапии НЭРБ, что соответствует требованиям п. 16 «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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Кургузова Дарья Олеговна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв о научно-практической ценности диссертации Курузовой Д.О. обсужден и одобрен на заседании кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от 01.12.2025 г.).

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
(3.3.6.)

« 1 » декабря 2025 г.

Заборовский Андрей Владимирович

Подпись д.м.н., профессора Заборовского А.В. «удостоверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4
Тел.: (495) 609-67-00
e-mail: info@rosunimed.ru