

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке и инновациям

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», д.х.н., доцент



Козадеров О.А.

« 19 » января 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости 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 в Диссертационный совет ДСУ 208.001.11, созданный на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Смирнова Валерия Валерьевича затрагивает проблему использования современных вариантов хроматографического анализа в разработке подхода к оценке активности различных метаболических систем организма применительно к различным задачам фармакокинетических исследований и вопросам персонализированной фармакотерапии пациентов с различными заболеваниями. Более того, разработанный подход позволяет решать прикладные задачи фармацевтической науки, как в сфере создания, регистрации, так и применения различных лекарственных препаратов (ЛП) в клинической практике.

Следует отметить возможность применения разработанного подхода в доклинических и клинических исследованиях фармакокинетики различных групп ЛП, а именно при изучении потенциальных лекарственных взаимодействий новых биомолекул, а также при полипрагмазии и замене ЛП в рамках оптимизации фармакотерапии.

Одно из преимуществ предложенного подхода заключается в оценке активности ферментов цитохрома P450 под влиянием индукторов или ингибиторов, позволяющих идентифицировать эндогенные биомаркёры CYP450 с использованием метаболомного анализа в фундаментальных исследованиях, оценки эффективности лечения, оценки побочных эффектов и определения пациентов группы риска.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

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

Новизна исследования и полученных результатов

В рамках современных требований к персонализации фармакотерапии научно обоснован подход к фенотипической оценке активности основных изоферментов системы цитохрома P450, участвующих в биотрансформации большинства ЛП.

Разработан подход к оценке свойств различных групп лекарственных соединений при ингибировании и индуцировании ферментов лекарственного метаболизма, а также субстратной принадлежности.

На примере кортизола и его метаболита - 6 β -ОН-кортизола доказана возможность хроматографической оценки концентрации эндогенных соединений без дорогостоящих дейтерированных маркеров – субстратов изоферментов CYP450, и их метаболитов для построения калибровочных кривых.

Продемонстрирована возможность применения результатов настоящего исследования для проведения коррекции фармакотерапии у больных с различными заболеваниями, в частности у больных алкоголизмом, а также доказана субстратная принадлежность фабомотизола (афобазол) и его способность к индукции системы CYP450 при передозировке.

Научная новизна результатов подтверждается наличием патента «Способ активации изофермента P450 (CYP) 3A4 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» (патент РФ № 2554775 от 27.06.2015 Заявка № 2014103352/15 от 03.02.2014), методическими рекомендациями «Обследование больных бронхиаль-

ной астмой для диагностики стероидной резистентности с учётом клинико-иммунологических и генетических особенностей с целью оптимизации эффективности лечения» (рег.№ 60–2017, Москва, 2017 г.).

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Значимость исследования заключается в разработке нового подхода и комплексной методики 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 при необходимости осуществления персонализации проводимой фармакотерапии.

Разработан и представлен алгоритм количественного определения (хроматографическими методами) эндогенных веществ в биообъектах, позволяющий получить достоверную интервальную оценку концентрации эндогенных соединений. На примере анксиолитика фабомотизола (афобазола) показано, что разработанный подход к оценке активности CYP450 позволяет определить является ли исследуемое ЛС субстратом, индуктором или ингибитором основных изоферментов CYP450. Кроме того автором получены экспериментальные данные, позволяющие более детально охарактеризовать фармакокинетику применяемых в клинике препаратов, таких как ривароксабан, омепразол, аписабан, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам), галоперидол, карбамазепин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, а так же их взаимодействие с другими ЛС при совместном применении.

Полученные автором экспериментальные данные позволяют оценить эффективность и безопасность фармакотерапии пациентов с различными нозологическими формами, в том числе, такими как сердечная недостаточность, алкоголизм, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма. В результате проведенных исследований автором 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».

Проведенное сопоставление активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста продемонстрировало статистически значимое снижение активности CYP2C9 в данной возрастной группе.

Предложено использование разработанных методик для коррекции фармако-терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином (феназепамом) и карбамазепином при совместном применении у больных алкоголизмом.

Личный вклад автора

Автором лично разработана научная концепция диссертационной работы, включающая формулировку темы, цели и задач исследования. Диссертантом обоснована номенклатура объектов исследования и методов анализа. Автору принадлежит ведущая роль в проведении экспериментальных исследований. Автором лично проведена разработка, валидация биоаналитических методик исследуемых аналитов методом ВЭЖХ-МС/МС. Смирновым В.В. предложена методология, осуществлен сбор, проведен критический анализ экспериментальных данных, обобщены и статистически обработаны результаты исследований. Личный вклад автора является определяющим на всех этапах выполнения и оформления диссертационной работы: от постановки задач, их экспериментально-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику. Все полученные данные опубликованы в различных отечественных и зарубежных журналах. Диссертационная работа и автореферат написаны лично автором.

Рекомендации по применению результатов и выводов диссертационной работы

Диссертационное исследование имеет большое научное и практическое значение для фармакологии и фармации. Материалы диссертационного исследования могут быть применимы к исследованиям значительного перечня различных лекарственных веществ на всех этапах жизненного цикла.

Выводы отражают основные результаты диссертации, четко согласуются с поставленными задачами и свидетельствуют об успешном достижении цели диссертационного исследования.

Разработанные автором подходы и методологии могут быть использованы разработчиками лекарственных средств при проведении исследований фармакокинетики новых потенциальных лекарственных препаратов. Кроме того, они могут быть использованы при проведении доклинических и клинических испытаний в процессе регистрации лекарственных препаратов, и так же для разработки соответствующих методических рекомендаций. Еще одной сферой непосредственного практического применения разработанного подхода является клиническая практика, где предложенный автором подход может быть успешно использован как инструмент персонализированной медицины, например для подбора индивидуальных дозировок лекарственных препаратов с узким терапевтическим коридором.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе кафедр фармацевтической и токсикологической химии, кафедр клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней различных медицинских и фармацевтических высших учебных заведений, а также профильных научно-исследовательских институтов.

Характеристика публикаций автора

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 59 научных публикациях, в том числе в 36 статьях в журналах, входящих в базу данных SCOPUS, перечень рецензируемых изданий, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, а так же патент «Способ активации изофермента P450 (CYP) 3A4 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» (патент РФ № 2554775 от 27.06.2015).

Содержание диссертации

Диссертационная работа Смирнова В.В. написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных экспериментальных исследований, общих выводов, списка сокращений, списка литературы.

Диссертация изложена на 254 страницах текста компьютерной верстки, содержит 79 таблиц и 35 рисунков. Список литературы включает 161 источник.

Во введении автором обоснована актуальность, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования.

Глава «Обзор литературы» состоит из 3 частей: в первой части рассмотрены различные аспекты изучения биотрансформации низкомолекулярных химических веществ *in vivo*. Во 2-й части описаны существующие стратегии фенотипирования по активности изоферментов цитохрома P450 с использованием маркёров, как ксенобиотиков, так и эндогенных веществ. Подробно представлены маркёры изоформ CYP 1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. В 3-м разделе представлены примеры использования оценки активности изоферментов CYP450 в доклинических и клинических исследованиях, а также применение в клинической практике. Обзор литературы заканчивается выводами, в частности выбором основных изоферментов. Для дальнейшего исследования были выбраны: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Для определения активности этих изоферментов были выбраны пары субстрат/метаболит.

Глава «Материалы и методы» характеризует исследуемые вещества, реактивы и оборудование. Здесь же описаны методики количественного определения субстратов и их метаболитов в биологических жидкостях.

Глава «Результаты исследований» состоит из 5 разделов. В первом разделе описана валидация методик количественного определения аналитов (6 β -гидрокортизол/кортизол; 4 β -гидроксихолестерин/холестерин; 6-НО-ТНВС/пинолин; EXP-3174/лозартан; 5-гидроксиомепразол/омепразол; параксантин/кофеин) в плазме крови и моче экспериментальных животных и человека. Далее автор проводит сравнение разработанных методик количественного определения эндогенных субстратов и методик оценки метаболической активности на их основе, в частности, проведено сравнение методик определения эндогенных субстратов (без использования дейтерированных внутренних стандартов и с применением последних). Отдельное внимание уделено сопоставлению методик оценки активности изофермента CYP3A4, ответственного за биотрансформацию около 50% всех известных ЛП, с помощью отношения концентраций 6- β -гидрокортизол/кортизол и 4 β -гидроксихолестерин/холестерин. На примере оригинального отечественного анксиолитика фамоботизола (афобазола) описано использование разработанных методик в доклинических исследованиях.

Четвёртый раздел связан с использованием разработанных методик в клинических исследованиях ЛП, в частности, лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, противоязвенных препаратов.

В отдельный подраздел автором выделена проблема выявления корреляции между метаболической активностью изучаемых изоформ и возрастом пациентов. Важным разделом в представленной работе является использование разработанных методик в клинической практике, в частности при коррекции дозирования лекарственных веществ с целью поддержания терапевтической концентрации и обеспечения продолжительного фармакологического эффекта используемых препаратов у кардиологических пациентов. Ещё один пример посвящён рационализации фармакотерапии у больных, страдающих алкогольной зависимостью.

Диссертация заканчивается общими выводами, полностью соответствующими поставленным задачам.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В качестве несомненного достоинства работы следует отметить ее логичность и последовательность. Диссертант не только разработал методики количественного определения эндогенных и экзогенных биомаркеров в биоматериале, но и успешно апробировал применение разработанного подхода в доклинических исследованиях и клинической практике.

Диссертант разработал комплексный подход к оценке активности основных изоферментов метаболизма лекарственных средств. Следует отметить возможность применения разработанного подхода в доклинических и клинических исследова-

ях фармакокинетики различных групп ЛП, а именно при изучении потенциальных межлекарственных взаимодействий новых биомолекул, а также при полипрагмазии и замене ЛП с целью оптимизации фармакотерапии.

В качестве замечаний, не имеющих определяющего значения и касающихся в основном научной стилистики оформления работы следует отметить, что в диссертации встречаются отдельные незначительные опечатки, неточности, неудачные формулировки.

1. Автором не всегда верно используются термины «корреляция» и «коррекция».
2. В работах по специальности «Фармакология, клиническая фармакология» общепринято использовать международные непатентованные наименования лекарственных препаратов, поэтому неверно встречающееся в тексте работы использование торговых названий – афобазол (верно фабомотизол), феназепам (верно бромдигидрохлорфенилбензодиазепин), так же встречается ошибка в названии препарата этилметилгидроксипиридин (верно этилметилгидроксипиридина сукцинат).
3. Стилистически формулировка выводов не является оптимальной, например второй общий вывод сформулирован не вполне четко и имеет чрезмерно большой объем.

Заключение

Таким образом, диссертация Смирнова Валерия Валерьевича на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук 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» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании исследований, выполненных автором, с использованием современных методов анализа и методологии фенотипирования разработан комплексный подход оценки активности изоферментов системы цитохрома P450 для изучения фармакокинетики лекарственных средств на различных этапах их исследования *in vivo* и персонализации фармакотерапии при их применении, который является решением актуальной научной проблемы, имеющей важное научно-практическое значение в области оптимизации фармакотерапии больных с различными заболеваниями при персонализации лечения. По актуальности и важности темы, глубине исследований, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности полученных результатов и выводов диссертационная работа Смирнова Валерия Валерьевича соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Мос-

