

**Заключение диссертационного совета ДСУ 208.002.01 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от «25» ноября 2020 года протокол № 18.

О присуждении Козлову Алексею Владимировичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка методики количественного анализа дабигатрана для задач фармакокинетики и лекарственного мониторинга» в виде рукописи по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «18» марта 2020 года, протокол № 7 диссертационным советом Д 208.040.09 на базе ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). В связи с созданием диссертационного совета ДСУ 208.002.01, являющегося правопреемником Д 208.040.09, утвержденного приказом ректора Университета от 28.05.2020 г. № 0454/Р диссертация была принята к защите повторно 23.09.2020 г. (протокол заседания №9) в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 на базе ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (далее – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0454/Р от 28.05.2020 г.).

Козлов Алексей Владимирович, 1993 года рождения, в 2016 году окончил ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2019 году Козлов Алексей Владимирович окончил очную аспирантуру на

кафедре фармацевтическая и токсикологическая химия им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Козлов Алексей Владимирович в настоящее время работает токсикологом в отделе химико-токсикологических исследований в испытательной референс-лаборатории федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный центр безопасности продукции водного промысла и аквакультуры».

**Научный руководитель:**

Доктор фармацевтических наук, профессор **РАМЕНСКАЯ ГАЛИНА ВЛАДИСЛАВОВНА**, Институт фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева.

**Официальный оппоненты:**

1. **Гаевая Людмила Михайловна** – доктор фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник опытно-технологический отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова».

2. **Шохин Игорь Евгеньевич** – доктор фармацевтических наук, генеральный директор ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, г. Томск (ФГБОУ ВО СибМГУ Минздрава России), г. Томск в своем положительном заключении, составленном доктором фармацевтических наук, доцентом Белоусовым Михаилом Валерьевичем, заведующим кафедрой фармацевтического анализа указала что диссертация Козлова Алексея Владимировича на тему: «Разработка методики количественного анализа дабигатрана для задач фармакокинетики и лекарственного мониторинга» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научно-практическая задача по разработке селективной методики количественного определения дабигатрана в плазме крови и ее применение в терапевтическом лекарственном мониторинге, что представляет существенное значение для современной фармацевтической науки и практики и полностью 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), утвержденного приказом Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На автореферат диссертации поступили отзывы: кандидата фармацевтических наук, главного эксперта лаборатории химико-фармацевтических методов анализа испытательного центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – Денисовой Татьяны Александровны; кандидата фармацевтических наук, научного сотрудника лаборатории метаболомного и протеомного анализа Федерального государственного бюджетного учреждения

науки «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», г. Москва – Кошечкиной Анны Сергеевны;

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибМГУ Минздрава России) выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, общим объемом 1,16 печатных листа, из них 2 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ (в соавторстве), и 2 научные работы в журналах, индексируемых в международной базе цитирования Scopus (в соавторстве).

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Sychev D. A. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty / Sychev D. A., Levanov A. N., Shelekhova T. V., Bochkov P. O., Denisenko N. P., Ryzhikova K. A., Mirzaev K. B., Grishina E. A., Gavrilov M. A., Ramenskaya G. V., **Kozlov A. V.**, Bogoslovsky T. // **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**. - 2018. – Vol. 11. – С. 127-137.

2. Ramenskaya G.V. An improved extraction protocol for therapeutic dabigatran monitoring using HPLC-MS/MS / **Kozlov A.V.**, Ramenskaya G.V., Sychev D.A., Vlasov A.M., Makarenkova L.M., Stepanova E.S., Gegechkori V.I., Snezana Agatonovic-Kustrin, Chistyakov V.V. // **Journal of Chromatography B** – 2019. – Vol. 1130 - 1131. – С. 121808.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* современная селективная методика количественного анализа дабигатрана в плазме крови человека;

*предложены* оптимальные новые условия пробоподготовки для количественного определения дабигатрана в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС;

*доказана* пригодность использования разработанной методики ВЭЖХ-МС/МС для количественного определения дабигатрана в плазме крови человека;

*введен* новый количественный метод анализа в терапевтическом мониторинге дабигатрана у пациентов послеоперационного периода на коленном суставе, принимающих препарат для профилактики возникновения тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), тромбозов глубоких вен (ТГВ) или венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказана* и обоснована применимость метода ВЭЖХ-МС/МС для количественного определения дабигатрана в плазме крови человека;

*изучен* уровень концентраций дабигатрана в крови пациентов по предложенной методике, что позволило выявить индивидуальные особенности фармакокинетики дабигатрана у пациентов, обеспечить персонализированный подход к лечению и уменьшить риск возникновения побочных эффектов;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использовано современное оборудование и физико-химические методы анализа;

*изложены* этапы разработки методики анализа дабигатрана в плазме крови человека, проведена их валидация;

*раскрыты* перспективы использования предложенной методики для терапевтического мониторинга исследуемого препарата;

*изучена* взаимосвязь содержания препарата в плазме крови с активностью ферментов, отвечающих за метаболизм дабигатрана в организме человека;

*проведена модернизация* существующих методик изолирования дабигатрана из биологического материала.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

*разработана и внедрена* методика количественного определения дабигатрана в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС в фармакокинетические исследования ФГБОУ ДПО РМАНПО (Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская Медицинская академия непрерывного профессионального образования) Минздрава России с целью проведения терапевтического мониторинга для обеспечения эффективной и безопасной терапии с помощью дабигатрана;;

*определены* на основе валидационных параметров оптимальные характеристики количественного анализа дабигатрана в плазме крови человека;

*создан* селективный способ количественного анализа дабигатрана в плазме крови человека;

*представлены* практические рекомендации по дальнейшему применению результатов исследования в терапевтическом лекарственном мониторинге;

*другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов:* по теме диссертации опубликовано 8 печатный работ, из них 2 входят в список ВАК Минобрнауки РФ и 2 - в изданиях, включенных в базу данных Scopus.

полученные результаты разработанной методики количественного определения дабигатрана в плазме крови человека будут использованы в терапевтическом лекарственном мониторинге дабигатрана.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*Для экспериментальных работ* использовано современное аналитическое оборудование, а также методы физико-химического анализа, которые позволили

получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью, достоверность которых подтверждена проведением валидации.

*Теория* построена на глубоком анализе литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

*Идея* базируется на анализе и обобщении передового опыта зарубежных и отечественных исследований, анализе практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных.

*Использованы* ранее полученные данные о применении хроматографического метода определения дабигатрана в биологических образцах и имеющиеся литературные данные фармакокинетических исследований препарата в плазме крови человека.

*Установлено*, что результаты проведенного количественного анализа дабигатрана в лекарственном мониторинге свидетельствуют о высокой сходимости результатов экспериментально-теоретических исследований, степени достоверности разработанной методики и эффективности определения критичных концентраций в плазме крови.

*Использованы* современные методики сбора и обработки исходной информации, полученной на достаточном количестве объектов исследования, с применением пакета прикладных программ (Quant Analysis, входящей в пакет Bruker Compass и Microsoft Excel). Результаты исследования сопоставимы с данными отечественных и зарубежных авторов по проблеме количественного определения дабигатрана в плазме крови человека, аргументированы и научно обоснованы.

**Личный вклад соискателя состоит** в определении цели и задач настоящего исследования, выполнении экспериментальной части исследования, анализе и обобщении полученных данных, написании публикаций по теме диссертационной работы, представлении и обсуждении результатов

исследования на всероссийских конференциях и конференциях с международным участием. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Козлов Алексей Владимирович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании из 26 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» -23, «против» - нет, «воздержавшиеся» - нет.

На заседании «25» ноября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Козлову Алексею Владимировичу учёную степень кандидата фармацевтических наук.

Председатель  
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Демина Наталья Борисовна

«26» ноября 2020 года.