

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент

В.В. Тарасов

20 25 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания 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).

Диссертация «Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре 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).

Кургузова Дарья Олеговна, 1990 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) в 2013 году по специальности «Лечебное дело».

В 2016 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 30.06.01. Фундаментальная медицина. Отчислена из аспирантуры в 2019 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1852/Ао от 21.02.2024 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2017 года работает в должности ассистента 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 настоящее время.

Научный руководитель:

Сереброва Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, 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).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Кургузовой Дарьи Олеговны на тему «Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его

фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблем, имеющих существенное значение для медицинской науки: оптимизация фармакотерапии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта на основании данных о влиянии кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его фармакокинетику и стабильность кларитромицина. Полученные результаты согласуются с зарубежными и отечественными научными работами. Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность темы исследования обусловлена высокой распространённостью кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности неэрозивной гастроэзофагеальной болезни (НЭРБ), широким применением в схемах лечения омепразола и кларитромицина, повсеместным использованием не только оригинальных, но и воспроизведенных лекарственных препаратов. Принятие во внимание особенностей фармакокинетики высвобождения омепразола позволит повысить эффективность и безопасность лечения.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Кургузовой Дарьи Олеговны, получены самостоятельно на учебно-клинических базах 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) в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.П. Демихова Департамента здравоохранения города Москвы», государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» и государственном бюджетном

учреждении здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы». Автор лично проводил тест сравнительной кинетики растворения исследуемых лекарственных препаратов в условиях *in vitro* (подготовка растворов, отбор аликвот, хроматографическое разделение омепразола, хроматографическое разделение кларитромицина), моделировал среды растворения исследуемых препаратов с учетом влияния наиболее существенных патофизиологических факторов (патологический дуоденогастральный рефлюкс, фармакологическая кислотосупрессия), составил план фармакокинетического исследования препаратов омепразола различных производителей у пациентов, проводил сбор анамнеза, физикальное обследование, анкетирование пациентов (опросник степени выраженности боли по визуально-аналоговой шкале оценки боли, опросник «Индекс симптомов рефлюкса», опросника «Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire», опросник «Health-Related Quality of Life in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease»), анализировал фармакотерапию, осуществлял процессы отбора, центрифугирования, аликвотирования и анализа проб крови в ходе фармакокинетического исследования у пациентов. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных результатов. Полученные результаты исследования, выводы и практические рекомендации сформулированы автором лично и были представлены в научных публикациях и внедрены автором в учебный процесс.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах, проведенных в доклинической части исследования тестов сравнительной кинетики растворения референтного и воспроизведенных препаратов омепразола и кларитромицина, а также анализе данных 54 пациентов, принявших участие в клинической части исследования. План доклинической и клинической частей исследования полностью соответствует цели и задачам диссертационной работы. Достоверность результатов исследования основана на использовании современных научных (высокоэффективная жидкостная

хроматография со спектрофотометрическим детектированием) и клинических (динамическое наблюдение пациентов) методах исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Проведена проверка первичной документации.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые проведено комбинированное модельное фармацевтическое и клинико-фармакологическое исследование факторов влияния патологического дуоденогастрального рефлюкса и фармакологической кислотосупрессии на высвобождение омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм, его фармакокинетику и качество жизни пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Обоснована возможность развития псевдорезистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину фактом применения макролида совместно с ингибиторами протонной помпы, деградирующими в умеренно кислой среде.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Исследование имеет важное практическое значение для совершенствования терапии кислотозависимых заболеваний. Выявленные особенности фармакокинетики омепразола из различных лекарственных форм способны оказывать прямое влияние на клиническую эффективность. Полученные данные свидетельствуют, что применение нестабильных в умеренно кислой среде форм препарата может приводить к недостаточной кислотосупрессии, что, в свою очередь, снижает эффективность сопутствующей терапии кларитромицином при эрадикации *Helicobacter pylori*. Результаты исследования обосновывают целесообразность индивидуального подбора терапии с учетом фармацевтических характеристик конкретных лекарственных форм и особенностей пациента, что позволит повысить эффективность лечения и снизить риск развития псевдорезистентности.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы заключается в проведенной оценке влияния кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его

фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни. Полученные в исследовании данные дополняют имеющуюся информацию о влиянии фармакокинетических параметров ингибиторов протонной помпы на степень эффективности фармакотерапии кислотозависимых заболеваний.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс 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) при преподавании дисциплины «Клиническая фармакология», читаемой студентам 6 курса по направлению подготовки 31.05.01. Лечебное дело и ординаторам по направлению подготовки 31.08.37. Клиническая фармакология, акт о внедрении результатов исследования в учебный процесс № 680 от 26.05.2025.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Рассмотрение диссертационного исследования проводилось на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка из протокола № 12-25 от 22.05.2025.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует Паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пунктам направлений исследований 2, 6, 8, 11, 13, 17: п. 2 «Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний», п. 6 «Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека», п. 8 «Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих

различные заболевания у человека, к химиопрепаратам», п. 11 «Исследование биоэквивалентности лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов», п. 13 «Изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и/или плацебо-контролируемых исследованиях», п. 17 «Изучение влияния лекарственных средств на качество жизни пациентов и здоровых добровольцев».

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу Scopus и базу RSCI:

1) Release Kinetics of Rabeprazole from Dosage Forms of Different Manufacturers / S.Y. Serebrova, D.O. Kurguzova, L.M. Krasnykh [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. — 2025. — Vol. 58. — № 12. — P. 1895–1905. [Scopus]

2) Kinetics of Omeprazole Release from Enteric Dosage Forms of Different Manufacturers / S.Y. Serebrova, D.O. Kurguzova, L.M. Krasnykh [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. — 2024. — Vol. 57. — № 10. — P. 1647–1654. [Scopus]

3) Кинетика высвобождения рабепразола из лекарственных форм разных производителей / С.Ю. Сереброва, Д.О. Кургузова, Л.М. Красных [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2024. — Т. 58 — № 12. — С. 56–66. [RSCI]

4) Кинетика высвобождения омепразола из кишечнорастворимых лекарственных форм разных производителей / С.Ю. Сереброва, Д.О. Кургузова,

Л.М. Красных [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2023. — Т. 57— № 10. — С. 37–45. [RSCI]

5) Potential factors of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin / S. Serebrova, D. Kurguzova, L. Krasnykh [et al.] // Drug Metabolism and Personalized Therapy. — 2022. — Vol. 37, No. 4. — P. 383–391. [Scopus]

6) Организационные риски современной антихеликобактерной терапии / С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев, В.Н. Дроздов, Д.О. Кургузова, Н.Б. Лазарева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 6. — С. 29–36. [Scopus]

7) Дискуссионные проблемы оценки качества воспроизведенных препаратов эзомепразола / С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев, Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко, Е.А. Смолярчук, Е.Н. Карева, Д.О. Кургузова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 2019. — № 1. — С. 3–7. [RSCI]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Место кларитромицина в современных схемах эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* / С.Ю. Сереброва, Е.Н. Карева, Д.О. Кургузова [и др.] // Медицинский совет. — 2023. — № 8. — С. 68–76.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 1-6 июля 2018 г. (Япония, г. Киото). Доклад: «Potential causes of different gastric stability of original and generic proton pump inhibitors»;

2) 10th Sino-Russian Symposium in Pharmacology, 13-15 июля 2018 г. (Китай, г. Харбин). Доклад: «Modeling of Proton Pump Inhibitor-Resistance Risks in Comparative Dissolution Testing»;

3) 4-я Ежегодная Московская городская конференция «Вотчаловские чтения», 1 июня 2018 г. (Россия, г. Москва). Доклад: «Моделирование рисков рефрактерности к ингибиторам протонной помпы в Тесте сравнительной кинетики растворения»;

4) 4th World Congress & Expo on Pharmaceuticals and Drug Delivery Systems, 25-26 марта 2019 г. (Италия, г. Милан). Доклад: «Pathologic Duodenogastric Reflux and Multiple Proton Pump Inhibitors Dosing as Potential Factors of Omeprazole and Rabeprazole Resistance»;

5) 1-я Московская конференция с международным участием «Первая Градская: инфекции под контролем», 2 апреля 2025 г. (Россия, г. Москва). Доклад: «Гастроэнтерологические аспекты эффективности макролидов у коморбидных пациентов»;

6) XXI Научно-практическая конференция «Биомедицина и биомоделирование», 21-22 мая 2025 г. (Россия, г. Москва). Доклад: «Гастроэнтерологические аспекты эффективности макролидов».

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Кургузовой Дарьи Олеговны «Влияние кинетики высвобождения омепразола из лекарственных форм на его фармакокинетику, химическую стабильность кларитромицина и эффективность лечения неэрозивной рефлюксной болезни» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

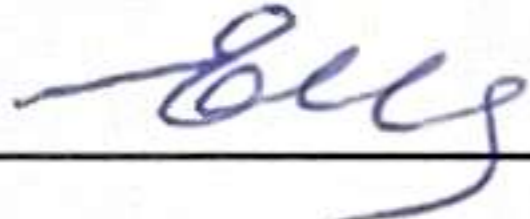
Заключение принято на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 38 человек.

Результаты голосования: «за» – 38 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол № 10 от 03.07.2025.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой 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)

 Е.В. Ших