

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук.

аттестационное дело № 74.01-24/106-2020

решение диссертационного совета от 24 февраля 2021 года № 4

О присуждении Смирнову Валерию Валерьевичу, гражданину России, ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка комплексного подхода оценки активности основных изоферментов метаболизма лекарственных средств для изучения их фармакокинетики на различных этапах исследований *in vivo*, а также персонализации фармакотерапии» в виде рукописи по специальностям 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки) и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки) принята к защите 22 сентября 2020 г., протокол № 6 диссертационным советом ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0457 от 28.05.2020г.).

Смирнов Валерий Валерьевич, 1985 года рождения, в 2007 году окончил ГОУ ВПО Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, г. Москва по специальности «фармация».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Разработка методики определения кортизола и 6-β-

гидрокортизола в моче с целью установления активности изофермента СУР3А4» защитил в 2011 году в диссертационном совете, созданном на базе Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова.

С 2016 года соискатель Смирнов Валерий Валерьевич работает доцентом кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

В 2018 году Смирнову Валерию Валерьевичу присвоено ученое звание доцента по кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина решением Минобрнауки России.

Диссертация «Разработка комплексного подхода оценки активности основных изоферментов метаболизма лекарственных средств для изучения их фармакокинетики на различных этапах исследований *in vivo*, а также персонализации фармакотерапии» выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научные консультанты:

- доктор фармацевтических наук, профессор Раменская Галина Владиславовна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, директор, кафедра фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, заведующая кафедрой;

– академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Кукес Владимир Григорьевич, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- Каленикова Елена Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, кафедра фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела, заведующая кафедрой

- Батищева Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии, заведующая кафедрой

- Белоусов Михаил Валерьевич – доктор фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фармацевтического анализа, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, г. Воронеж, в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Бузлама Анной Витальевной – заведующей кафедрой фармакологии и клинической фармакологии и доктором фармацевтических наук, профессором Сливкиным Алексеем Ивановичем – заведующим кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, указала, что 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 Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, а ее автор — Смирнов Валерий Валерьевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника ФГБУ

«Государственный научный центр «Институт иммунологии»» ФМБА г. Москва – Николаевой Ирины Александровны; доктора фармацевтических наук, директора Центра научных исследований и разработок Центра коллективного пользования (научно-образовательный центр) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, г. Москва - Потаниной Ольги Георгиевны; доктора медицинских наук, профессора заведующего кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань - Якушевой Елены Николаевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, г. Воронеж выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 68 опубликованных работ, 59 из них по теме диссертации, общим объемом 15,29 печатных листа, 37 статей в рецензируемых научных изданиях, так же индексируемых в базе Scopus , 18 статей в научно-практических журналах, 2 статьи в материалах конференций 1 патент.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. 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.

2. 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.
3. 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.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены пять докторов наук по специальности 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия: доктора фармацевтических наук Прокофьева Вера Ивановна, Самылина Ирина Александровна, Селиванова Ирина Анатольевна которые являются членам диссертационного совета ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России(Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора Университета № 0454 от 28.05.2020 года; доктор фармацевтических наук Калёкин Роман Анатольевич - ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, главный научный сотрудник; доктор фармацевтических наук Эпштейн Наталья Борисовна – Обнинский институт атомной энергетики –

филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», начальник фармацевтического центра обучения и компетенций.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан и представлен алгоритм количественного определения (хроматографическими методами) эндогенных веществ в биообъектах, позволяющий получить достоверную интервальную оценку концентрации эндогенных соединений без применения меченых радиоактивной меткой внутренних стандартов;

предложены методики для оптимизации методик пробоподготовки и количественного определения ксенобиотиков-маркеров и субстратов эндогенного происхождения в биологических жидкостях человека методом ВЭЖХ-МС/МС;

доказана валидность использования разработанных методик ВЭЖХ-МС/МС для количественного определения ксенобиотиков-маркеров и субстратов эндогенного происхождения в биологических жидкостях человека;

показана возможность применения разработанных методик для определения активности основных изоферментов в экспериментальных доклинических и клинических исследованиях, а также в клинической практике;

введен универсальный комплексный подход к оценке метаболической активности изоферментов при изучении фармакокинетики лекарственных средств как в экспериментальных доклинических и клинических исследованиях, так и непосредственно при использовании в клинической практике.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана и обоснована возможность применения подхода и комплексной методики оценки активности изоферментов системы цитохрома P450 для

изучения фармакокинетики лекарственных средств при проведении доклинических и клинических исследований, а также при персонализации фармакотерапии;

изучены в доклинических исследованиях влияние препарата Афобазол на систему биотрансформации ксенобиотиков, в клинических исследованиях – фармакокинетические особенности препаратов ривороксабана, апиксабана и омепразола и установлено фармакокинетическое взаимодействие применяемых в клинической практике феназепама, галоперидола и карбомазепина;

применительно к проблематике диссертации использовано современное оборудование и физико-химические методы анализа;

изложены этапы разработки методик количественного определения ксенобиотиков-маркеров и субстратов эндогенного происхождения в биологических жидкостях человека, проведена их валидация;

раскрыты перспективы использования предложенного подхода оценки эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов с различными нозологическими формами, в том числе, такими как сердечная недостаточность, алкоголизм, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма;

изучено сопоставление активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста и продемонстрировано статистически значимое снижение активности CYP2C9 в группе пожилых пациентов;

проведена модернизация существующих методик выделения ксенобиотиков-маркеров и субстратов эндогенного происхождения из биологического материала.

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

разработан и внедрен универсальный комплексный подход к оценке метаболической активности изоферментов в работу лаборатории клинической

фармакологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, в работу отдела клинической фармакокинетики Центра Клинической Фармакологии и ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ, в работу лаборатории фармакокинетики ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова" РАН. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина и кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета, а также кафедры клинической фармакологии и терапии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» МЗ РФ;

определены на основе валидационных параметров оптимальные характеристики количественного анализа ксенобиотиков-маркеров и субстратов эндогенного происхождения, а также методики инвазивного и неинвазивного отбора биологической жидкости у пациентов и здоровых добровольцев;

создан комплексный подход к оценке активности основных изоферментов метаболизма лекарственных средств для изучения их фармакокинетики на различных этапах исследований *in vivo*, а также для персонализации фармакотерапии;

представлен алгоритм количественного определения (хроматографическими методами) эндогенных веществ в биообъектах, позволяющий получить достоверную интервальную оценку концентрации эндогенных соединений, Методические Рекомендации «Обследование больных бронхиальной астмой для диагностики стероидной резистентности с учетом клинико-иммунологических и генетических особенностей с целью оптимизации эффективности лечения» (Методические рекомендации рег. №60 – 2017, Москва, 2017 г.), проект Методических Рекомендаций по применению методик для определения активности различных изоферментов цитохрома

P450 с целью персонификации фармакотерапии, патент № 2554775 «Способ активации изофермента P450 (CYP) 3A4 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью»;

другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: по теме диссертации опубликовано 59 научных работ автора, в том числе 37 из них в журналах SCOPUS и ВАК Минобрнауки России. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на большом количестве научных конгрессов и конференций, в том числе международных.

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, 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 опубликованные труды российских и зарубежных исследователей, работы которых были направлены на решение проблем изучения метаболической активности системы CYP450.

Установлено, что полученные с помощью разработанного автором подхода данные позволяют оценить влияние различных веществ на метаболическую активность организма, а также степень влияния метаболической активности на эффективность и безопасность применения лекарственных средств разных фармакологических групп.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, полученной на достаточном количестве объектов исследования, с применением пакета прикладных программ (LabSolution, ChemStation, Statistics и MS Excel). Результаты исследования сопоставимы с данными отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблематике, аргументированы и научно обоснованы.

Личный вклад соискателя состоит в:

выборе научного направления и разработке концепции исследования. Автору принадлежит ведущая роль в проведении экспериментальных исследований, анализе и обобщении полученных результатов. Автором лично проведена разработка, валидация биоаналитических методик исследуемых аналитов методом ВЭЖХ-МС/МС, статистическая обработка результатов исследования, и математические расчеты. Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику. Все результаты совместных научных исследований опубликованы в соавторстве. Главы диссертации и автореферат написаны автором лично.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 «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 Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (6 докторов наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, и 5 докторов наук по специальности и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 5 человек), проголосовали: за присуждение ученой степени – 26, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

На заседании 24 февраля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Смирнову Валерию Валериевичу ученую степень доктора фармацевтических наук.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«26» февраля 2021 года