

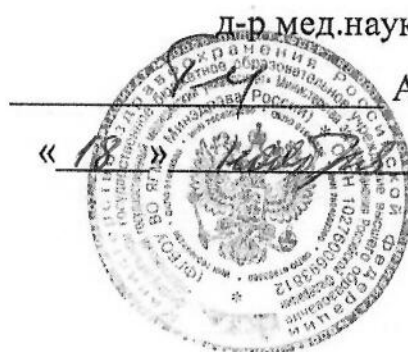
«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и развитию
регионального здравоохранения
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

д-р мед.наук, профессор

А.А. Баранов

« 18 » _____ 2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы **Фишер Елизаветы Николаевны** «*Фармакокинетические исследования инновационных противоопухолевых пептидных лекарственных средств*», представленную в Диссертационный совет Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования

В связи с ростом количества онкологических заболеваний разработка и анализ новых противоопухолевых лекарственных средств является актуальным направлением. Согласно последней статистики Всемирной организации здравоохранения каждый шестой летальный исход связан с онкологическим заболеванием. За последние несколько лет произошел

значительный рывок в развитии медикаментозного лечения, диагностики и профилактики онкологических заболеваний. Количество противоопухолевых пептидных препаратов в 40% превышает количество сердечно-сосудистых, несмотря на то, что сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире по смертности. Одними из наиболее востребованными противоопухолевыми пептидными лекарственными средствами являются аналог гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) – гозерелин и аналог соматостатина – октреотид, продажа которых составляет около 25% от мирового рынка пептидных препаратов.

Учитывая особенности строения пептидных лекарственных средств необходимо подобрать такой метод анализа, который минимизировал бы получение ложноположительных результатов и являлся бы чувствительным и селективным. Высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) для определения пептидных аналитов в биологической жидкости отвечает вышеизложенным требованиям.

На сегодняшний день существуют различные способы пробоподготовки и условия хроматографического разделения. Поэтому важно определиться со способами пробоподготовки в зависимости от поставленных задач.

Связь работы с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева «Основные направления создания и оценки качества лекарственных средств» (№ государственной регистрации 01.2.009.07145).

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые разработана методика совместного количественного определения пептидных лекарственных средств (гозерелина, бусерелина, трипторелина и октреотида) в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС с последующей валидацией. Впервые разработана и валидирована методика

количественного определения бусерелина методом ВЭЖХ-МС/МС в плазме крови человека и животного. Рассмотрены возможные способы пробоподготовки и установлены аналитические диапазоны, выбор которых зависит от цели исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе научно обоснован выбор способа пробоподготовки в зависимости от поставленной задачи. Для выполнения клинико-фармакологических исследований таких аналитов, как гозерелин, бусерелин, трипторелин и октреотид предпочтительным способом пробоподготовки плазмы является твердофазная экстракция, а для выполнения доклинических исследований – осаждение белков метанолом. Подобраны одинаковые условия хроматографического разделения.

Материалы диссертационной работы доложены на III Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, Казахстан, 2015), 6-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2016» «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ» (Воронеж, 2016), IV Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, Казахстан, 2016), Всероссийской научно-практической конференции имени А.Ю. Барышникова «Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы достижения, перспективы» (Москва, 2018), 4-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МЕДХим-Россия 2019» (Екатеринбург, 2019).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в планировании исследования, выполнении анализа на всех этапах, получении и интерпретации

экспериментальных данных, проведении статистической обработке основных фармакокинетических параметров.

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

Полученные автором результаты могут быть использованы для исследования фармакокинетики пролонгированных противоопухолевых пептидных лекарственных средств гозерелина, бусерелина, трипторелина и октреотида в рамках доклинических и клинических исследований. Подобранные условия хроматографического разделения могут быть применены в дальнейшей разработке и внедрении методик количественного определения прочих аналогов ГнРГ и соматостатина.

Публикации по теме

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 – в издании из Перечня ВАК, 1 – в журнале, входящем в международные базы данных (индексируемых в Scopus).

Содержание опубликованных работ соответствует содержанию диссертационной работы.

Содержание диссертации

Диссертационная работа Фишер Е.Н. изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 145 источников, из которых 125 представлены на иностранных языках. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 39 рисунками. Каждая глава представляет собой завершённый этап исследования.

Во введении автором показана актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи, представлена научная новизна, изложены теоретическая и практическая значимость исследования, основные положения, методология и методы исследования. Достоверность научных положений и выводов подтверждена предоставлением первичной

документации, проведением валидации и статистической обработки полученных данных.

Первая глава диссертационной работы посвящена противоопухолевым лекарственным средствам, которые являются производными олигопептидов, их положению и количеству на фармацевтическом рынке по сравнению с другими видами лекарственных препаратов. Рассмотрены основные преимущества и недостатки пептидных лекарственных средств и какие возможны пути модификаций пептидной молекулы с целью повышения эффективности и безопасности лечения. В данной главе представлен сравнительный анализ возможных методов количественного определения аналогов ГнРГ и соматостатина, а также опубликованных аналитических методик количественного определения олигопептидов в биологических жидкостях.

Вторая глава представляет собой материалы и методы, в которой указаны используемые реактивы и оборудование, описаны методики приготовления стандартных растворов, способы пробоподготовки плазмы крови и используемые условия хроматографического разделения исследуемых аналитов.

Третья глава посвящена результатам и обсуждению, в которой подробно описана разработка методики хроматографического разделения и МС/МС-детектирования, обоснован выбор способа пробоподготовки плазмы крови. В главе представлены результаты валидации методики количественного определения гозерелина, бусерелина, трипторелина и октреотида с пробоподготовкой способом ТФЭ и способом осаждения белков метанолом, а также практическое применение разработанных и валидированных методик.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленным задачам и результатам исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Фишер Елизаветы Николаевны в целом заслуживает положительной оценки, однако имеются некоторые вопросы и замечания:

1. Представленная методика пробоподготовки плазмы крови способом ТФЭ была разработана самостоятельно или использована из опубликованной научной работы?

2. Была ли уже где-то внедрена разработанная методика количественного определения олигопептидов в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС?

3. В работе встречаются незначительные опечатки.

Однако отмеченные замечания не снижают достоинства и не влияют на общую положительную оценку.

Заключение

Таким образом, диссертация Фишер Елизаветы Николаевны на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Фармакокинетические исследования инновационных противоопухолевых пептидных лекарственных средств» является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований содержится решение актуальной научной задачи по изучению фармакокинетики инновационных лекарственных средств, находящихся на различных этапах доклинических и клинических исследований, имеющей существенное значение для отечественной фармации, что соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335 от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Фишер Е.Н. заслушан и утвержден на заседании кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 3 от 15 ноября 2019 года.

Профессор, заведующий курсом фармацевтической и токсикологической химии кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук (специальность 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент



Анатолий Николаевич Фомин

«18» ноября 2019 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5;
тел. +7 (4852) 30-56-41 e-mail: rector@ysmu.ru

Подпись профессора А.Н. Фомина заверяю.

Ученый секретарь совета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,

канд.мед.наук, доцент



Максим Петрович Потапов