

Заключение диссертационного совета Д 208.040.09 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от «19» июня 2019 года протокол № 8, о присуждении Егоренкову Евгению Андреевичу, гражданину России, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка методик совместного количественного определения лекарственных веществ – субстратов-маркеров различных изоферментов цитохрома P450 методом LC-MS/MS» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «17» апреля 2019 года, протокол № 5, диссертационным советом Д 208.040.09 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. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.)

Егоренков Евгений Андреевич, 1991 года рождения, в 2013 году окончил ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2016 году окончил очную аспирантуру на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет (*прежнее наименование – Институт фармации*

и трансляционной медицины ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации).

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

Егоренков Евгений Андреевич работает младшим научным сотрудником ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России с 2012 года по настоящее время.

Научный руководитель – РАМЕНСКАЯ ГАЛИНА ВЛАДИСЛАВОВНА – доктор фармацевтических наук, профессор, Институт фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, директор.

Официальные оппоненты:

- 1. Каленикова Елена Игоревна** – гражданка РФ, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Факультет фундаментальной медицины, кафедра фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела, заведующий кафедрой.
- 2. Жердев Владимир Павлович** – гражданин РФ, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий лабораторией фармакокинетики – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва, в своем положительном заключении, составленном доктором фармацевтических наук Потаниной Ольгой Георгиевной, директором Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ) РУДН, указала, что диссертационная работа Егоренкова Евгения Андреевича на тему «Разработка методик совместного количественного определения лекарственных веществ – субстратов-маркеров различных изоферментов цитохрома P450 методом LC-MS/MS» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по разработке и валидации точных и воспроизводимых методик совместного количественного определения субстратов-маркеров основных изоферментов CYP и их метаболитов с целью определения активности метаболизма, что имеет существенное значение для отечественных специалистов в области изучения фармакокинетики лекарственных веществ.

Диссертационная работа Егоренкова Евгения Андреевича по актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости 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), а ее автор, Егоренков Евгений Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, общим объемом 0,91 печатных листа, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК (в соавторстве); 2 статьи в изданиях, включенных в базу Scopus и Web of Science(в соавторстве); 1 статья в научном журнале (в соавторстве).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Егоренков Е.А.,** Смирнов В.В. Разработка и валидация методики совместного количественного определения субстратов – маркёров основных изоферментов цитохрома Р450 и их метаболитов с использованием ВЭЖХ-МС/МС // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2016. – №4 (17). – С. 198-202.
2. Красных Л.М., Смирнов В.В., **Егоренков Е.А.,** Червинская Т.А., Курбачева О.М. Метаболическая активность СYP3A4 у больных гормон-зависимой бронхиальной астмой // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2017. – Т. 80. № 11 – С. 7-9.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора фармацевтических наук, генерального директора ООО «Центр фармацевтической аналитики» г. Москва – Шохина Игоря Евгеньевича; доктора медицинских наук, заведующего лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва – Мирошниченко Игоря Ивановича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

В отзыве Шохина И.Е. уточняющий вопрос, на который соискателем дан исчерпывающий ответ. *Отзыв Шохина Игоря Евгеньевича содержал вопрос о вычислении параметра «сигнал/шум» при проведении хроматографического анализа пинолина и его метаболита, а также соответствии полученных значений требованиям нормативной документации – 10:1. Диссертант ответил на соответствующий вопрос, указав, что расчёт данного параметра производится автоматически и для пинолина и его метаболита составил около 11:1.*

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

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны новые методики пробоподготовки и совместного количественного определения лекарственных веществ – субстратов-маркеров и их метаболитов (кофеин/параксантин, лозартан/Е-3174), а также эндогенных веществ (кортизол/6-β-гидрокортизол, пинолин/6-гидрокси-1,2,3,4,-тетрагидро-β-карболин) в биожидкостях (плазма крови и моча) методом LC-MS/MS;

предложены новые подходы к использованию методик совместного количественного определения экзогенных и эндогенных веществ с целью определения активности основных изоферментов CYP (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6), участвующих в метаболизме лекарственных средств;

доказана пригодность использования разработанных методик в лабораторной практике путем валидации согласно действующей нормативной документации;

введены новые подходы к использованию лекарственных веществ и эндогенных субстратов в качестве субстратов-маркёров основных изоферментов метаболизма (использование при возможности эндогенных субстратов, в остальных случаях – относительно безопасные в принимаемых дозировках лекарственные вещества с минимальным риском возникновения нежелательных лекарственных явлений).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана возможность использования методик совместного количественного определения лекарственных веществ и эндогенных соединений для эффективного и точного определения активности изоферментов CYP1A2,

CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 как у пациентов с различными патологиями, так и у здоровых добровольцев;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован методологический подход к разработке методики пробоподготовки для изолирования аналитов в одну пробу с последующим количественным определением при совместном присутствии и современные физико-химические анализа (высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией);

изложены этапы разработки методик пробоподготовки плазмы крови и мочи с целью совместного изолирования аналитов методами твердофазной и жидкостной экстракции и методик совместного количественного определения аналитов методом LC-MS/MS;

раскрыты основные подходы к подбору условий проподготовки и количественного определения изучаемых веществ в биожидкостях с последующей валидацией разработанных методик;

изучены физико-химические характеристики лекарственных веществ и эндогенных соединений, используемых в качестве субстратов-маркеров и их метаболитов основных изоферментов CYP для разработки точных и воспроизводимых методик совместного количественного определения в биожидкостях;

проведена модернизация существующих «коктейльных» методов определения активности основных изоферментов CYP с целью рационализации фармакотерапии.

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

разработаны и внедрены методики определения активности CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 в лабораторную практику лаборатории клинической фармакологии ФГБУ «ГНЦ «Институт Иммунологии» ФМБА

России и отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России (подтверждается актами внедрения). Теоретические и методологические подходы к разработке методик количественного определения приведены в методических рекомендациях ФМБА (Рег.№17-2017 от 28.03.2017);

определены перспективы использования разработанных методик количественного определения с целью рационализации фармакотерапии;

созданы практические рекомендации к использованию лекарственных веществ и эндогенных соединений в качестве субстратов-маркеров основных изоферментов СУР;

представлены практические рекомендации по дальнейшему применению результатов исследования – использование методик в практике специалистов лабораторий клинической фармакологии и фармакокинетики с целью рационализации фармакотерапии, а также исследований фармакокинетики новых и уже известных лекарственных веществ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовано современное сертифицированное и поверенное оборудование, с помощью которого получены воспроизводимые результаты, достоверность которых подтверждена процедурой валидации;

теория построена на анализе изученной литературы, согласуется с опубликованными экспериментальными и практическими данными по теме диссертации;

идея базируется на обобщении передового опыта российских и зарубежных исследователей и на собственном опыте автора;

использованы современные методы физико-химических, фармакокинетических, аналитических исследований, сбора и статистической обработки исходной информации, позволяющие в полной мере оценить

разработанную лекарственную форму и достоверность полученных результатов.

Личный вклад соискателя состоит в: формулировке цели и задач исследования, постановке и непосредственном проведении экспериментальных работ, интерпретации и статистической обработке полученных результатов, написании публикаций по теме диссертационной работы, апробации и внедрении результатов исследования.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого 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.

На заседании «19» июня 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Егоренкову Евгению Андреевичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» присуждение ученой степени – 18, «против» присуждения ученой степени – нет, «недействительных» бюллетеней – 1.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

Демина Наталья Борисовна

«21» июня 2019 года