

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по научной работе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор философских наук, профессор

Кирабаев Н.С.

2019 г



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы **Егоренкова Евгения Андреевича** на тему: *«Разработка методик совместного количественного определения лекарственных веществ – субстратов-маркеров различных изоферментов цитохрома P450 методом LC-MS/MS»*, представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д.208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

### Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на процесс повышения специфической активности лекарств, число и тяжесть лекарственных осложнений с каждым годом возрастают. От осложнений лекарственной терапии, по данным экспертов ВОЗ, ежегодно погибает около 1% жителей земного шара. Нежелательные лекарственные реакции наблюдаются у 4-29% больных, получающих различные лекарственные средства, причём у половины из этих пациентов побочные реакции служат причиной прекращения терапии, а в трети случаев сами требуют лечения. Изменение активности ферментов метаболизма является одной из самых распространенных причин возникновения нежелательных лекарственных явлений. Активность системы биотрансформации может меняться как по причине генетических отклонений, так и в результате

воздействия внешних факторов: сопутствующая лекарственная терапия, стресс, курение, диета и т.д. С целью минимизации риска возникновения нежелательных лекарственных явлений и рационализации фармакотерапии набирают популярность методики определения активности основных ферментов системы метаболизма у пациентов с использованием специфических субстратов интересующих изоферментов. Особый интерес вызывают «коктейльные» методы, позволяющие совместно определять активность нескольких изоферментов. Для решения данной задачи требуются точные и воспроизводимые методики количественного определения субстратов-маркеров и их метаболитов в биообъектах современными физико-химическими методами. В связи с вышеизложенным диссертационное исследование Егоренкова Е.А. является актуальным для решения проблем, стоящих перед специалистами в области фармации.

#### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), комплексная тема: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного образования медицинского и фармацевтического образования». Номер государственной регистрации 01.2.011.68237.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Егоренковым Евгением Андреевичем разработаны условия пробоподготовки биообъектов (плазмы крови и мочи) для определения активности основных изоферментов СУР при совместном присутствии их специфических субстратов и метаболитов. С целью минимизации инвазивности и повышения безопасности метода в качестве субстратов, где это возможно, использовались эндогенные вещества (кортизол и пинолин), в остальных случаях – широко распространенные лекарственные вещества с низким риском возникновения нежелательных лекарственных явлений в

принимаемых дозировках (кофеин и лозартан). Автором разработаны методики совместного количественного определения субстратов-маркеров и их метаболитов (кофеина, параксантина, лозартана, E-3174, кортизола, 6- $\beta$ -гидрокортизола, пинолина и 6-гидрокси-1, 2, 3, 4,- тетрагидро- $\beta$ -карболина) в плазме крови и моче. Была проведена валидация разработанных методик по основным параметрам.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Теоретическая значимость настоящей диссертационной работы заключается в разработке подходов к выбору основных изоферментов системы метаболизма, участвующих в биотрансформации большинства известных лекарственных веществ, с целью изучения изменения их фармакокинетических параметров в зависимости от метаболической активности. Результаты исследования могут быть использованы в высших учебных заведениях в процессе обучения по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программам специалитета по специальности 33.05.01 – Фармация. Практическая значимость исследования заключается в возможности использования результатов работы в практике лабораторий фармакокинетики и клинической фармакологии с целью подбора оптимальной фармакотерапии при использовании препаратов с высоким риском возникновения нежелательных лекарственных явлений, а также при лечении пациентов с полипрагмазией, что подтверждается актами внедрения.

### **Личный вклад автора**

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы, постановки задач, их реализации до обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные положения и выводы диссертации сформулированные в виде разработанной методики пробоподготовки образцов биожидкости (крови и мочи), позволяющей изолировать исследуемые лекарственные вещества и эндогенные соединения (кофеин, параксантин, лозартан, E-3174, кортизол, 6-β-гидрокортизол, пинолин и 6-гидрокси-1, 2, 3, 4,-тетрагидро-β-карболин) при совместном присутствии; разработанной методики совместного количественного определения аналитов в плазме крови и моче методом ВЭЖХ-МС/МС; результатов валидации разработанных аналитических методик совместного количественного определения аналитов в плазме крови и моче методом ВЭЖХ-МС/МС по основным параметрам; результатов определения активности изоферментов CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 в различных исследованиях с помощью разработанных методик пробоподготовки и количественного определения, целесообразно использовать сотрудникам лабораторий клинической фармакологии и клиническим фармакологам с целью оптимизации лекарственной терапии и снижению риска возникновения нежелательных лекарственных явлений.

### **Публикации по теме исследования**

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, из них 3 – в изданиях из Перечня ВАК, 2 – в изданиях, включенных в базу Scopus и WebofScience, в которых отражено основное содержание работы.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, 5 общих выводов и списка использованных источников. Диссертация включает 13 таблиц и 14 рисунков. Библиографический список содержит 122 источника, из них 112 на иностранных языках.

В разделе «Введение» отражена актуальность диссертационной работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна,

теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования в практику, данные об апробации диссертации, публикации по теме диссертационного исследования, связь темы диссертационной работы с планом научных работ учреждения, объекты, предметы, материалы и методы исследования, объем и структура диссертации, а также основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» представлен обзор значительного объема данных о разработанных методиках фенотипирования основных изоферментов СУР, в том числе «коктейльных» методов, со сравнительным описанием используемых методик пробоподготовки и методик количественного определения субстратов-маркёров и их метаболитов в биообъектах.

Глава 2 «Материалы и методы» посвящена физико-химическим свойствам исследуемых лекарственных и эндогенных веществ, используемых в определении активности изоферментов СУР, а также описанию используемого в диссертационном исследовании оборудования, реактивов и методов статистической обработки.

Глава 3 «Основные результаты и их обсуждение» содержит промежуточные и окончательные результаты разработки методик пробоподготовки и количественного определения исследуемых аналитов в плазме крови и мочи методом ВЭЖХ-МС/МС, результаты валидации разработанных методик по основным параметрам: селективность, линейность, эффект матрицы, степень извлечения, точность и прецизионность, предел количественного определения, перенос пробы, стабильность. Также в главе представлены результаты определения активности основных изоферментов СУРс помощью разработанных автором методик.

Объекты, предметы, материалы и методы исследования подробно представлены и соответствуют заявленной теме. Диссертация представляет собой завершённую работу с представленными результатами исследования и полученными выводами.

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений**

Основные выводы и положения диссертации получены с использованием современных аналитических методов исследования лекарственных веществ, полученные экспериментальные данные обработаны методами математической статистики, достаточно обоснованы и не вызывают сомнений. Используемые автором методы исследования соответствуют уровню решаемых задач.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 4 паспорта специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Достоинством работы является ее комплексный характер, логичное и последовательное изложение материала. Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, в ходе решения которых получены достоверные результаты; последние, в свою очередь, отражены в положениях, выносимых на защиту.

Принципиальных замечаний по содержанию работы нет. Однако, считаем целесообразным отметить следующие вопросы и замечания, требующие уточнения:

1. Уточните, пожалуйста, откуда были получены образцы плазмы крови и мочи, использованные в экспериментальной работе (от больных или здоровых добровольцев), где и в каких условиях хранились образцы.

2. В какой лекарственной форме и в каких дозах добровольцы принимали исследуемые лекарственные средства (режим дозирования)?

3. С целью облегчения восприятия информации целесообразно было представить результаты валидации разработанных методик в виде сводной таблицы.

В диссертационной работе имеются отдельные стилистические неточности и опечатки. В целом эти незначительные замечания и недочеты не снижают достоинства работы и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Егоренкова Евгения Андреевича на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук 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 Е.А. по актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), а её автор, Егоренков Евгений Андреевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Обсуждение диссертационной работы и отзыва проведено на заседании кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Центра коллективного пользования (Научно-образовательного центра) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 20/05/02 от 20.05.2019 года).

Директор Центра научных исследований и разработок  
Центра коллективного пользования (научно-образовательного центра) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,  
доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

«30» мая 2019 г.

 О.Г. Потанина

Подпись Потаниной Ольги Георгиевны заверяю  
Ученый секретарь Ученого совета  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации  
профессор

 В.М. Савчин

Контактные данные:  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
Тел.: (450) 434-70-27  
e-mail: rector@rudn.ru

