

ОТЗЫВ

на автореферат 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 к защите в диссертационный совет Д 208.040.09 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет 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 связана со значимостью проблемы возникновения нежелательных лекарственных явлений при фармакотерапии препаратами различными группами – антибиотики, антикоагулянты, статины, диуретики и т.д. По данным FDA, отмечаются около 2 миллионов серьезных эпизодов нежелательных лекарственных явлений ежегодно, около 100-240 тысяч из которых заканчиваются летальным исходом. Для снижения риска возникновения данных явлений разработаны различные подходы, основным из которых является определение активности метаболизма у пациента *in vivo* с целью выявления наличия отклонений в скорости биотрансформации для соответствующего индивидуального дозирования назначаемых препаратов. Для решения данной задачи необходимы селективные, точные и воспроизводимые методики количественного определения субстратов-маркеров и их изоферментов в биожидкостях организма. Существующие на данный момент методики обладают рядом недостатков, связанных со сложностью при пробоподготовке образцов и последующем количественном определении, что делает невозможным внедрение метода фенотипирования в широкую лабораторную практику. Таким образом, создание новых методик совместного количественного определения субстратов-маркеров и их метаболитов при изучении активности основных изоферментов биотрансформации представляет актуальную проблему для специалистов в области фармакокинетики и клинической фармакологии.

Практическая ценность результатов работы заключается в возможности их использования разработанных методик совместного количественного определения субстратов-маркеров основных изоферментов CYP и их метаболитов в практике лабораторий клинической фармакологии и фармакокинетики, что подтверждается актами внедрения в лаборатории клинической фармакологии ФГБУ «ГНЦ Институт

Иммунологии» ФМБА России и отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России.

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в возможности дальнейшего использования подхода к выбору субстратов-маркеров основных изоферментов СYP эндогенной природы при совершенствовании разработанных методик для снижения инвазивности метода фенотипирования, исключая приём лекарственных веществ для определения активности метаболизма.

Научная новизна заключается в разработке методик пробоподготовки биожидкостей организма (плазмы крови и мочи), позволяющих совместно изолировать изучаемые аналиты (лекарственные вещества и эндогенные субстраты) с последующим количественным определением ВЭЖХ-МС/МС при совместном присутствии с целью определения активности основных изоферментов СYP. Результаты валидации разработанных методик удовлетворяют требованиям действующей нормативной документации относительно основных параметров биоаналитических методик.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность полученных результатов определяется применением современных аналитических методов исследования лекарственных веществ, полученные экспериментальные данные обработаны статистическими методами, обоснованы и не вызывают сомнений.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Автореферат диссертации составлен с соблюдением установленных требований, дает адекватное представление о работе. В связи с чем, критических замечаний нет.

По своей актуальности, научному уровню, новизне и практической значимости, а также совокупности полученных результатов, диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата **«Разработка методик совместного количественного определения лекарственных веществ – субстратов-маркеров различных изоферментов цитохрома P450 методом LC-MS/MS»** соответствует 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 ее автор, **Егоренков Евгений**

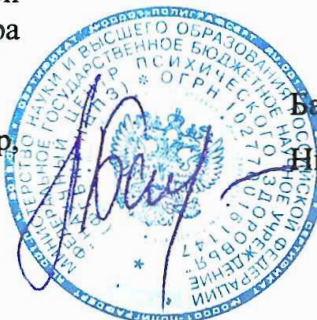
Андреевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология и клиническая фармакология),
заведующий лабораторией фармакокинетики
ФГБНУ «Научного центра психического
здоровья»,
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34
тел.: 8 (495) 109-03-93
igormir@newmail.ru

Мирошниченко Игорь
Иванович

Подпись д.м.н, заведующего лабораторией
фармакокинетики ФГБНУ «Научного центра
психического здоровья» заверяю

Учёный секретарь ФГБНУ НЦПЗ, профессор,
д.м.н.



Бархатова Александра
Николаевна