

**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» декабря 2019 года протокол № 23 о присуждении Фишер Елизавета Николаевна, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Фармакокинетические исследования инновационных противоопухолевых пептидных лекарственных средств» в виде рукописи по специальностям 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «16» октября 2019 г., протокол № 19 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.).

Фишер Елизавета Николаевна, 1993 года рождения, в 2015 году с отличием окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2018 году Фишер Елизавета Николаевна окончила очную аспирантуру на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, Институт фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

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

Фишер Елизавета Николаевна работает ассистентом кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, Институт фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 1 октября 2017 года по настоящее время.

**Научный руководитель:** доктор фармацевтических наук, профессор РАМЕНСКАЯ ГАЛИНА ВЛАДИСЛАВОВНА, Институт фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, заведующий кафедрой; директор института.

**Официальные оппоненты:**

1. Ивановская Елена Алексеевна – гражданка РФ, доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фармацевтической химии фармацевтического факультета, заведующий кафедрой.
2. Сергеева Мария Сергеевна – гражданка РФ, кандидат фармацевтических наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», старший научный сотрудник химико-технологической лаборатории Опытного-технологического отдела – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России) г. Ярославль, в своем положительном заключении, составленном доктором фармацевтических наук, профессором, заведующим курсом фармацевтической и токсикологической химии кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Фоминым Анатолием Николаевичем указала, что диссертация Фишер Елизаветы Николаевны 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.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, общим объемом 1,3 печатных листа, из них 3 – в издании из Перечня ВАК, 1 – в журнале, входящем в международные базы данных (индексируемых в Scopus) (в соавторстве), 3 в научном журнале ( в соавторстве), 1 в сборнике статей научно-методической конференции «Фармообразование – 2016».

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Фишер, Е.Н.** Определение гозерелина в плазме крови человека методом ВЭЖХ с масс-селективным детектированием / Ю.В. Медведев,

И.Е. Шохин, **Е.Н. Фишер**, Т.Н. Комаров, Е.С. Мельников, Г.В. Раменская // **Биофармацевтический журнал**. –2017. – №9(3). – С. 34-39.

2. **Фишер, Е.Н.** Разработка и валидация методики количественного определения бусерелина в плазме крови животных / **Е.Н. Фишер**, Е.С. Мельников, И.Е. Шохин // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2019. – №8(3). – С. 79-84.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: кандидата фармацевтических наук, научного сотрудника лаборатории метаболомного и протеомного анализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии и безопасности пищи» г. Москва – Рылиной Елены Валерьевны; доктора фармацевтических наук, главного научного сотрудника федерального государственного бюджетного учреждения «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва – Калёкина Романа Анатольевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

**Диссертационной совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* универсальная методика количественного определения гозерелина, бусерелина, трипторелина и октреотида в плазме крови человека и животных (мини-свиней) методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС);

*предложены* условия хроматографического разделения и детектирования пептидных молекул, способы пробоподготовки плазмы крови в зависимости от требуемого уровня концентрации аналитов;

*доказана* возможность использования разработанной и валидированной методики количественного определения гозерелина, бусерелина, трипторелина и октреотида в плазме крови для проведения экспериментальных и клинических фармакокинетических исследований;

*введены* аналитические диапазоны количественного определения исследуемых молекул методом ВЭЖХ-МС/МС, основные фармакокинетические параметры гозерелина в ходе проведения доклинических исследований.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказана* возможность использования разработанной методики, выбранного сорбента, состава подвижной фазы и способов пробоподготовки для количественного определения пептидных лекарственных средств (ЛС) в плазме крови;

*применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)* использован современный подход к разработке и валидации методики количественного определения гозерелина, бусерелина, трипторелина и октреотида при совместном присутствии с использованием физико-химического метода ВЭЖХ-МС/МС;

*изложены* этапы разработки возможных способов пробоподготовки плазмы крови с целью максимального извлечения аналитов методами твердофазной экстракции и осаждения белков и методики совместного количественного определения аналитов методом ВЭЖХ-МС/МС;

*раскрыты* основные подходы к выбору условий и способа пробоподготовки плазмы крови, к выбору условий хроматографического

разделения и детектирования с последующей валидацией разработанной методики;

*изучены* особенности строения пептидных молекул, их физико-химические свойства и возможные способы введения пептидных ЛС. Так использование пероральных лекарственных форм не представляется возможным, поскольку пищеварительные ферменты разрушают пептидную структуру, а оптимальным считается инъекционный путь введения, который позволяет сократить число приемов ЛС за счет использования препаратов депо-форм пролонгированного действия.

Изучены существующие методы и оптимальные условия количественного определения олигопептидов в плазме крови. Для осуществления фармакокинетических исследований таких ЛС необходимо использование методов, которые сочетают селективность, высокую чувствительность и воспроизводимость с достаточно простой пробоподготовкой биологического объекта. Этим требованиям в полной мере соответствует метод ВЭЖХ-МС/МС, который был выбран для разработки оптимизированной методики анализа исследуемых объектов.

*Проведена модернизация* методов экстрагирования исследуемых ЛС из плазмы крови с целью обеспечения максимального извлечения, а также условий хроматографического разделения гозерелина, бусерелина, трипторелина и октреотида при количественном определении в плазме крови.

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

*разработана и внедрена* методика количественного определения гозерелина, бусерелина, трипторелина и октреотида в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС с целью проведения фармакокинетических исследований в практической деятельности биоаналитической лаборатории общества с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» и

лаборатории фармакокинетики и лекарственных форм ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

*определены* перспективы использования разработанной методики количественного определения с целью проведения фармакокинетических исследований ЛС гозерелина, бусерелина, трипторелина, октреотида в новой дозированной форме и ЛС, являющихся аналогами гонадотропин-рилизинг гормона и соматостатина;

*создан* унифицированный подход к количественному определению пептидных ЛС;

*представлены* практические рекомендации по дальнейшему использованию результатов исследования в рамках проведения доклинических и клинических исследований ЛС гозерелина, бусерелина, трипторелина и октреотида с целью фармакокинетических и клинико-фармакологических исследований.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: по теме диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 2 – в издании из Перечня ВАК, 1 – в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus, что свидетельствует о высоком научном уровне проведенного исследования.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

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

*теория* построена на анализе изученной литературы, согласуется с опубликованными экспериментальными и практическими результатами по теме диссертационного исследования;

*идея базируется* на анализе и обобщении теоретических и практических данных, представленных в отечественной и зарубежной

литературе, анализе ведущих нормативных документов и собственных экспериментальных исследованиях;

*использованы* современные физико-химические методы анализа, методики сбора и статистической обработки исходной информации, что позволяет в полной мере оценить достоверность полученных результатов.

**Личный вклад соискателя состоит в формулировке цели и задач исследования, постановке и непосредственном проведении практической части работы, получении, интерпретации и статистической обработке экспериментальных данных.** Автором лично проведена разработка и валидация методики количественного определения пептидных ЛС методом ВЭЖХ-МС/МС на двух приборах в разных лабораториях, лично приготовлены все используемые растворы и проведена пробоподготовка биологической жидкости.

Основные фармакокинетические параметры были получены диссертантом самостоятельно. Автору принадлежит ведущая роль в представлении полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении их в практическую деятельность. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах 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 Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании «19» декабря 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Фишер Елизавете Николаевне ученую степень кандидата фармацевтических наук.



