

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Журавлевой Марины Владимировны на диссертационную работу Ананьевой Пелагеи Дмитриевны на тему «Оценка принадлежности этилметилгидроксипиридина сукцината к субстратам и модуляторам активности OATP1B1 *in vitro*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Увеличение продолжительности жизни населения России неизбежно приводит к повышению возраста населения. В свою очередь, характерной особенностью пожилых пациентов является полиморбидность, что повышает вероятность полипрагмазии и риск развития межлекарственных взаимодействий.

Классически межлекарственные взаимодействия классифицируют на фармакодинамические и фармакокинетические. И если фармакодинамические взаимодействия легко прогнозируются исходя из механизмов действия и эффектов лекарственных препаратов, то для тестирования фармакокинетических взаимодействий необходимы специальные, высокотехнологичные и трудозатратные исследования.

Одним из уровней, на котором могут развиваться фармакокинетические межлекарственные взаимодействия, является уровень транспортных белков-переносчиков лекарственных веществ. Наряду с гликопротеином-P (Pgp), белком устойчивости рака молочной железы (BCRP), клинически значимым транспортером является полипептид, транспортирующий органические анионы, 1B1 (OATP1B1). Локализуясь в печени, он принимает непосредственное участие в регуляции одного из важнейших этапов фармакокинетики – проникновения субстратов в гепатоциты, где осуществляется их биотрансформация. В том случае, если пациент принимает индукторы OATP1B1, эффективность применения веществ-субстратов может снижаться, и напротив, прием ингибиторов OATP1B1 может привести к накоплению субстрата в кровотоке и возможному развитию побочных эффектов.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат – оригинальный российский лекарственный препарат, широко применяющийся в клинической практике. В ряде многоцентровых рандомизированных клинических исследований была доказана его эффективность при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности. Учитывая данный спектр нозологий, этилметилгидроксипиридина сукцинат часто назначается в составе комбинированной терапии, что многократно повышает риск развития межлекарственных взаимодействий, в том числе и на уровне транспортера OATP1B1.

Для практикующих врачей, в том числе клинических фармакологов, изучение фармакокинетических межлекарственных взаимодействий с участием этилметилгидроксипиридина сукцината является важным и актуальным аспектом, так как позволит повысить эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии.

Несмотря на широкое клиническое применение этилметилгидроксипиридина сукцината, его принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам OATP1B1 до сих пор не оценивалась. Таким образом, диссертационная работа Ананьевой П.Д. посвящена решению актуальной задачи фармакологии.

Научная и практическая значимость работы

Диссертационная работа Ананьевой П.Д. отличается высокой степенью научной и практической значимости. Автором была разработана первая в России рекомбинантная линия клеток, гиперэкспрессирующая белок-транспортер OATP1B1, с использованием которой была налажена и успешно применена методика тестирования лекарственных препаратов на принадлежность к субстратам и модуляторам активности OATP1B1.

Автор самостоятельно разработал и валидировал методики количественного определения аторвастатина и этилметилгидроксипиридина в биологических образцах современным и высокочувствительным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

При помощи созданной клеточной линии на принадлежность к субстратам и модуляторам активности белка-транспортера OATP1B1 был протестирован оригинальный отечественный лекарственный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат. В ходе исследования было доказано, что этилметилгидроксипиридина сукцинат ингибирует функциональную активность OATP1B1, однако делает это в концентрациях, во много раз превышающих плазменную концентрацию препарата. Полученные данные свидетельствуют о том, что этилметилгидроксипиридина сукцинат может

безопасно назначаться как с ингибиторами (так как не является субстратом данного транспортера), так и с субстратами (так как ингибирование функциональной активности OATP1B1 не является клинически значимым) OATP1B1.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация написана в классическом стиле на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 рисунком, содержит 15 таблиц, список литературы представлен 178 источниками. Диссертация состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы.

Во введении автор последовательно и подробно раскрывает актуальность темы диссертации, формулирует цель и задачи исследования, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методы исследования, представляет положения, выносимые на защиту, сведения об апробации работы и внедрения результатов исследования в практику, а также приводит информацию о публикациях по теме диссертации.

В главе «Обзор литературы» автором подробно описана структура OATP1B1, его локализация и функции, а также детально разобраны гипотезы относительно транспортного цикла данного белка-переносчика. Также автор представляет информацию об известных субстратах и ингибиторах OATP1B1 среди эндо- и ксенобиотиков. Ананьева П.Д. подробно описала влияние полиморфных вариантов гена *SLCO1B1*, кодирующего OATP1B1, на функциональную активность транспортера. Особенный интерес представляет раздел литературного обзора, посвященный изучению роли OATP1B1 в развитии межлекарственных взаимодействий. Стоит отметить, что автор систематизировала и привела рекомендации основных мировых регуляторных органов касательно прогнозирования развития межлекарственных взаимодействий, а также описала рекомендуемый дизайн исследования, которого и придерживалась в ходе выполнения работы.

Детально была описана фармакокинетика и фармакодинамика изучаемого лекарственного вещества – этилметилгидроксипиридина сукцината. Отмечены его многочисленные терапевтические эффекты и описано применение препарата в клинической практике, что подчеркивает актуальность проводимого исследования.

В главе «Материалы и методы» автор описывает дизайн исследования, а также использованные методы и подходы. Работа выполнена *in vitro*. С

помощью методов генной инженерии создавалась клеточная линия селективно гиперэкспрессирующая OATP1B1, на основе которой автором была разработана и апробирована методика тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам данного транспортера. В работе использовались современные методы исследования, такие, как трансфекция, конфокальная микроскопия, полимеразная цепная реакция в реальном времени, высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием, вестерн-блоттинг. Для обработки полученных результатов были применены адекватные статистические методы.

В 3 главе автор приводит результаты собственных исследований. С использованием созданной клеточной линии, селективно гиперэкспрессирующей OATP1B1, автором была разработана и апробирована методика тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам изучаемого транспортера, позволяющая прогнозировать развитие фармакокинетических межлекарственных взаимодействий с его участием. В ходе исследования были разработаны и валидированы методики количественного определения аторвастатина и этилметилгидроксипиридина, которые позволили быстро и точно детектировать данные вещества в лизатах клеток, а соответственно оценить влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на функциональную активность OATP1B1. Автором было установлено, что изучаемый препарат не является субстратом и клинически значимым ингибитором OATP1B1, поэтому не участвует в развитии фармакокинетических межлекарственных взаимодействий на уровне данного транспортера. Результаты, полученные автором на созданной клеточной линии HEK293-OATP1B1, были подтверждены на второй линии гепатоцитов человека - HepG2. Таким образом, автор полностью выполнил все поставленные задачи.

В заключении автор систематизирует результаты, полученные в ходе проведения исследования, что позволяет получить комплексное представление о проведенной научной работе.

Выводы логично вытекают из задач исследования, содержат конкретные достоверные числовые показатели результативности проведенного исследования.

Практические рекомендации содержательны и адресны. Стоит отметить, что практические рекомендации отличаются конкретикой и потенциально реализуемы.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, полностью соответствует содержанию работы и в полной мере отражает полученные результаты.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и соответствующим направлениям исследований: п. 6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п. 9. Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии.

По теме исследования опубликовано 6 печатных работ, отражающих основные результаты диссертации, в т.ч. 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из которых в журналах, включенных в международные базы данных SCOPUS и Web of Science – 4 статьи.

В ходе рецензирования возникли вопросы, требующие обсуждения в формате научной дискуссии:

1. Разработанный метод оценки принадлежности препаратов к субстратам и модуляторам активности OATP1B1 подходит лишь для аторвастатина, т.е., для каждого последующего препарата необходимо разрабатывать новый метод?

2. Для каких лекарственных средств разработанная методика тестирования будет наиболее актуальной? В каких областях медицины вы планируете использовать результаты диссертационного исследования?

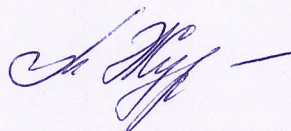
Заключение

Диссертация Ананьевой Пелагеи Дмитриевны на тему «Оценка принадлежности этилметилгидроксипиридина сукцината к субстратам и модуляторам активности OATP1B1 *in vitro*», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена важная и актуальная задача современной фармакологии - определена принадлежность этилметилгидроксипиридина сукцината к субстратам и модуляторам полипептида, транспортирующего органические анионы, 1B1 (OATP1B1) *in vitro* и оценено его участие в развитии фармакокинетических межлекарственных взаимодействий, имеющая существенное практическое значение для клинической

фармакологии. Работа соответствует п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. от 25.01.2024 г.), а её автор, Ананьева Пелагея Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры фармакологии и
пропедевтики внутренних болезней
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)



Журавлева М.В.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Журавлевой Марины Владимировны заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

д.м.н., профессор



Воскресенская О.Н.

« 31 » октября 2024 года

Контактная информация

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: +7 (495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru