

# Александр Алексеевич Фирсов



(15.12.1945 - 18.04.2020)

18 апреля 2020 года ушел из жизни научный руководитель ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор Александр Алексеевич Фирсов.

С именем А.А. Фирсова связаны основополагающие работы по математическому моделированию фармакокинетических процессов, межвидовому прогнозированию прямых и побочных эффектов антибиотиков, фармакокинетически обоснованной индивидуализации режимов фармакотерапии, теории и практики биофармации, прогнозированию и предупреждению развития резистентности. Важнейшим направлением исследований А.А. Фирсова было комплексное моделирование фармакодинамики антибиотиков в системах, которые позволяют воспроизводить *in vitro* фармакокинетические профили, реализуемые у человека. В отличие от традиционных исследований кинетики гибели бактерий при постоянной концентрации антибиотика (статические условия) эта методология предусматривала возможность оценки антимикробного эффекта при непрерывно меняющейся концентрации препарата, моделирующей особенности её изменения у больных (динамические условия), что позволило получить реальную возможность прогнозирования оптимальных режимов антибиотикотерапии с учётом различий в фармакокинетике препаратов.

Созданный им подход был апробирован на примере большинства оригинальных антибиотиков, созданных в последнее время и признан фармакологами и терапевтами, как в России, так и за рубежом. Среди важнейших результатов, полученных с момента создания в 1991 году в Институте биотехнологии лаборатории фармакокинетики и фармакодинамики, возглавлявшейся А.А. Фирсовым, следует отметить прогнозирование оптимальных режимов применения новых антибиотиков (фторхинолоны, макролиды, гликопептиды) и оптимизацию интегральной оценки антимикробного эффекта при моделировании количественных соотношений "концентрация-эффект" в динамической системе *in vitro* на примере фторхинолонов (гатифлоксацин, гемифлоксацин, грепафлоксацин, левафлоксацин, моксифлоксацин, trovафлоксацин, ципрофлоксацин).

Александр Алексеевич - основатель фармакокинетической научной школы «НИИНА», автор ряда руководств и методических рекомендаций по фармакокинетике, фармакодинамике, фармакологии антибиотиков. При его непосредственном участии были разработаны «Правила проведения доклинических исследований фармакокинетики лекарственных средств». Под его руководством защищено 8 кандидатских диссертаций в области экспериментальной и клинической фармакокинетики, а также фармакодинамики антибиотиков. Научные достижения Фирсова А.А. были отмечены присуждением ему Государственной научной стипендии Президента РФ.

Александр Алексеевич запомнится не только как выдающийся и авторитетный учёный, но также как яркая незаурядная личность и отзывчивый к проблемам других человек, всегда готовый прийти на помощь в трудную минуту. Все, кому посчастливилось встретить на своём пути Александра Алексеевича, всегда будут вспоминать его с благодарностью и тёплыми словами.

# Научный путь члена-корреспондента РАН, профессора А. А. Фирсова

Ю. А. ПОРТНОЙ, М. В. ГОЛИКОВА

ФГБНУ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва

## The scientific path of Corresponding Member of the RAS, Professor A. A. Firsov

Y. A. PORTNOY, M. V. GOLIKOVA

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow

Александр Алексеевич Фирсов родился в Москве 15 декабря 1945 г. В 1968 г. окончил Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова по специальности «Химия». С 1970 г. он занялся изучением фармакологии антибиотиков во Всесоюзном НИИ антибиотиков (ВНИИА), где проработал более 20 лет, начав свой путь инженером и пройдя все промежуточные ступени карьерной лестницы до заведующего лабораторией. За этот же период им были написаны и защищены кандидатская и докторская диссертации. Удивительная работоспособность, отличная память, чёткое логическое мышление и умение работать с источниками литературы позволили ему быстро стать одним из ведущих специалистов в области фармакокинетики лекарственных препаратов. Уже в 1980 г. была издана первая в СССР книга (руководство) по фармакокинетике, одним из ключевых авторов которой был Александр Алексеевич. Далее последовали монографии, посвящённые фармакокинетическим методам в биофармации, а также фармакокинетическим подходам к оптимизации антибиотикотерапии [1–3]. Александр Алексеевич разработал оригинальные методы определения зависимости токсических эффектов антибиотиков от их концентрации в динамике, провёл детальное изучение особенностей фармакокинетики антибиотиков у новорождённых и детей раннего возраста, а также у больных с хронической почечной недостаточностью в условиях экстракорпорального кровообращения. Он впервые применил множественный корреляционный анализ «факторов больного» для индивидуализации режимов антибиотикотерапии, обосновал и успешно апробировал упрощённые схемы терапевтического мониторинга при лечении антибиотиками.

Во ВНИИА Александр Алексеевич стал кандидатом биологических наук в 1976 г, а в 1990 г. защитил докторскую диссертацию. Ещё во время работы во ВНИИА Александр Алексеевич заинтересовался новым перспективным направлением фармакологии, а именно: изучением фармакодинамики антибиотиков *in vitro* при помощи ди-

намических систем, в которых воспроизводились фармакокинетические профили препаратов, реализуемые у человека. Это направление постепенно стало основным в его научной деятельности и в 1991 г. Александр Алексеевич возглавил вновь организованную лабораторию фармакокинетики в Институте биотехнологии, позднее — НТЦ «Лекбиотех», где были проведены оригинальные работы по фармакокинетическому/фармакодинамическому моделированию с использованием динамических систем. Это были годы интересной творческой работы, время проб и ошибок, время поиска своей ниши в этих исследованиях, количество которых стремительно росло во многих ведущих странах мира. Каждый год из стен лаборатории по данной тематике выходило по несколько статей, которые публиковались ведущими зарубежными журналами, находящимися (как теперь стало важным) в 1-м квартале списка библиографических баз данных [4–13]. Именно в эти годы возникло тесное сотрудничество с единомышленниками, занимающимися той же проблемой — с лабораторией Университета Брауна (США) под руководством проф. С. Зиннера, совместная работа с которым продолжается и в настоящее время.

В 2001 г., когда Институт биотехнологии прекратил свое существование, часть лаборатории фармакокинетики, благодаря содействию члена-корреспондента РАН Ю.Н. Дудника, директора НИИ по изысканию новых антибиотиков РАН (НИИНА), продолжила исследования по своей тематике в этом институте. Диапазон проводимых исследований резко расширился. Если до этого времени изучалось действие антибиотиков на общую популяцию микроорганизмов, то в НИИНА началось исследование процессов роста резистентности бактерий в процессе антибиотикотерапии. Методами комплексного фармакокинетико-фармакодинамического моделирования была впервые установлена взаимосвязь между селекцией резистентных бактерий и концентрацией антибиотиков и разработаны общие принципы «антимутантной» антибиотикотерапии. Две прорывные статьи на эту

тему, изданные в 2003 г. [14, 15], по данным «Web of Science», зарубежные коллеги процитировали к настоящему моменту более 150 и 70 раз, соответственно. А в целом за свою научную жизнь Александр Алексеевич стал автором более чем 500 научных публикаций, в числе которых 2 монографии в сборниках, вышедших в зарубежных издательствах и посвящённых исследованиям с использованием динамических систем [16, 17]. Работы лаборатории были поддержаны грантами Президиума РАН (2014–2017 гг.) и Российского научного фонда (2014–2016 гг. и 2018–2020 гг.). Александр Алексеевич продолжал заниматься и вопросами изучения фармакокинетики лекарственных препаратов. При его непосредственном участии были разработаны «Методические рекомендации по проведению исследований биоэквивалентности лекарственных средств», а также «Правила проведения доклинических исследований с помощью фармакокинетики лекарственных средств» [18, 19].

Кроме научных исследований Александр Алексеевич вёл большую научно-организационную работу в качестве заместителя директора (2004–2007 г.), директора (2007–2017 г.), а с 2017 г. — научного руководителя ФГБНУ «НИИНА».

За научные заслуги в 1993 г. Александр Алексеевич получил звание профессора, а в 2011 г. был избран членом-корреспондентом Российской академии наук.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика (руководство). Медицина, М.: 1980.
2. Фирсов А.А., Пиотровский В.К. Фармакокинетические методы в биофармазии: оценка биодоступности и пресистемная элиминация лекарственных средств. Итоги науки и техники ВИНТИ, Т. 14, ВИНТИ, М.: 1984. — С. 113–223.
3. Фирсов А.А., Назаров А.Д., Черных В.М. Фармакокинетические подходы к оптимизации антибиотикотерапии. Итоги науки и техники ВИНТИ. 1989. — Т. 17.
4. Firsov A. A., Savarino D., Ruble M., Gilbert D., Manzano B., Medeiros A. A., Zinner S. H. Predictors of effect of ampicillin-sulbactam against TEM-1  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in an *in vitro* dynamic model: enzyme activity versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 734–738.
5. Firsov A. A., Ruble M., Gilbert D., Savarino D., Manzano B., Medeiros A. A., Zinner S. H. Net effect of inoculum size on antimicrobial action of ampicillin-sulbactam: studies using an *in vitro* dynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 7–12.
6. Firsov A. A., Mattie. Relationships between antimicrobial effect and area under the concentration-time curve as a basis for comparison of modes of antibiotic administration: meropenem bolus injections versus continuous infusions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 352–56.
7. Firsov A. A., Shevchenko A. A., Vostrov S. N., Zinner S. H. Inter- and intraquinolone predictors of antimicrobial effect in an *in vitro* dynamic model: new insight into a widely used concept. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 659–665.
8. Firsov A. A., Vostrov S. N., Shevchenko A. A., Zinner S. H., Cornaglia G., Portnoy Y. A. MIC-based interspecies prediction of the antimicrobial effects of ciprofloxacin on bacteria of different susceptibilities in an *in vitro* dynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2848–2852.
9. Firsov A. A., Vostrov S. N., Shevchenko A. A., Portnoy Y. A., Zinner S. H. A new approach to *in vitro* comparisons of antibiotics in dynamic models: equivalent area under the curve /MIC breakpoints and equiefficient doses of trovafloxacin and ciprofloxacin against bacteria of similar susceptibilities. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2841–2847.
10. Firsov A. A., Vostrov S. N., Kononenko O. V., Zinner S. H., Portnoy Y. A. Prediction of the effects of inoculum size on the antimicrobial action of trovafloxacin and ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in an *in vitro* dynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 498–502.

Исследования А. А. Фирсова получили признание и за рубежом. Он являлся членом Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням, Британского общества по анти-микробной терапии, членом редколлегии журналов «Journal of Chemotherapy», «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» и «Фармакокинетика и фармакодинамика», зам. главного редактора журнала «Антибиотики и химиотерапия». Рецензировал работы для журналов «Antimicrobial Agents and Chemotherapy», «Journal of Antimicrobial Chemotherapy», «Clinical Pharmacokinetics», «Journal of Infection», «Expert Opinion, Drugs in Research & Development» и «Journal of Pharmacy & Pharmacology», а также для Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health). Каждый год участвовал в международных конгрессах и конференциях, где часто выступал с устными докладами. Неоднократно работал в качестве приглашённого профессора в ведущих университетах Америки и Западной Европы, в том числе в Торонтском университете (Канада, 1989), Университете Брауна (США, 1993, 1996–2001 гг.), Гарвардском университете (США, 2002, 2004, 2006, 2009 гг.), Лейденском университете (Нидерланды, 1993, 1995 гг.), Университете Вероны (Италия, 1994, 1995, 1997 гг.).

Тяжёлая болезнь оборвала жизнь этого выдающегося учёного и замечательного человека, но его идеи продолжают развиваться в работах его учеников и коллег.

11. Firsov, A. A., Lubenko I. Y., Portnoy Y. A., Zinner S. H., Vostrov S. N. Relationships of the area under the curve/MIC ratio to different integral endpoints of the antimicrobial effect: Gemifloxacin pharmacodynamics in an *in vitro* dynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 927–931.
12. Firsov A. A., Zinner S. H. Use of modeling techniques to aid in antibiotic selection. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3: 35–43.
13. Zinner, S. H., Firsov A. A., Gilbert, D., Simmons K., Lubenko I. Y. The pharmacodynamics of gatifloxacin and ciprofloxacin for pneumococci in an *in vitro* dynamic model: Prediction of equiefficient doses. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 821–826.
14. Firsov, A. A., Vostrov S. N., Lubenko I. Y., Drlica K., Portnoy Y. A., Zinner S. H. *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1604–1613.
15. Zinner S. H., Lubenko I. Y., Gilbert D., Simmons K., Zhao X., Drlica K., Firsov A. A. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 616–622.
16. Firsov A. A., Zinner S. H., Lubenko I. Y. *In vitro* dynamic models as tools to predict antibiotic pharmacodynamics. In: Nightingale C. H., Ambrose P. G., Drusano G. L., Murakawa T.; editors. *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007; 45–78.
17. Firsov A. A., Portnoy Y. A., Zinner S. H. PK/PD-based prediction of «anti-mutant» antibiotic exposures using *in vitro* dynamic models. In: Fong I. W., Shlaes D., Drlica K.; Editors. *Antimicrobial Resistance in the 21<sup>st</sup> Century*. 2<sup>nd</sup> ed. Springer International Publishing; 2018; 643–666.
18. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. Под ред. В.Г.Кукеса, В.П.Жерлева, А.К.Стародубцева. М.: 2004.
19. Фирсов А.А., Жердев В.П., Портной Ю.А., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Барманова Е.Ю. Методические рекомендации по проведению доклинических исследований фармакокинетики лекарственных средств. Под ред. А.Н.Миронова. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. — Т. 1. — С. 845–855.

## **Диссертации**

Кандидатская диссертация: «Моделирование фармакокинетики антибиотиков при анализе их побочного действия и оптимизации схем дозирования», 1976.

Докторская диссертация: «Фармакокинетические принципы оптимизации применения аминогликозидов», 1990.