

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.01 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание учёной степени кандидата наук

аттестационное дело № 74.01-24/53-2021

решение диссертационного совета от «16» июня 2021 года № 15

О присуждении Мельник Елизавете Валерьевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка методики определения алкалоидов чемерицы в биологических объектах и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС» в виде рукописи по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «27» апреля 2021 года (протокол заседания №8) диссертационным советом ДСУ 208.002.01 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (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 ректора от 28.05.2020 № 0454/Р).

Мельник Елизавета Валерьевна, 1996 года рождения, в 2018 году окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Фармация», квалификация «Провизор».

Обучается в очной аспирантуре ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 года по настоящее время.

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

**Научный руководитель:**

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

**Научный консультант:**

доктор биологических наук, доцент **БЕЛОВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА** - ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, ведущий научный сотрудник

**Официальные оппоненты:**

**Калёкин Роман Анатольевич** – доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория судебно-химических и химико-токсикологических исследований, заведующий лабораторией

**Шохин Игорь Евгеньевич** – доктор фармацевтических наук, общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики», генеральный директор

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва), в своем

положительном заключении, подписанном Остапенко Юрием Николаевичем, кандидатом медицинских наук, руководителем отдела развития федерального банка по острой химической патологии, и Фетисовой Анной Ивановной, кандидатом фармацевтических наук, заместителем директора по научной работе, указала, что диссертация Мельник Е.В. на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований с использованием современных инструментальных методов анализа содержится решение актуальной научно-практической задачи по лабораторной диагностике отравлений алкалоидами чемерицы Лобеля (иервин, протOVERATРИН А, протOVERATРИН В) путем их идентификации в биологических образцах пациентов. Диссертационное исследование имеет большое значение при проведении химико-токсикологической диагностики отравлений алкалоидами чемерицы, в том числе отравлений лекарственным препаратом «Чемеричная вода», и постановке правильного диагноза с последующим оказанием специализированной медицинской помощи.

По актуальности, достоверности полученных результатов, теоретической, практической и социальной значимости, диссертационная работа на тему «Разработка методики определения алкалоидов чемерицы в биологических объектах и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС» соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мельник Елизавета Валерьевна, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой

фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, г. Воронеж – Сливкина Алексея Ивановича; доктора фармацевтических наук, заместителя директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва – Ковалевой Елены Леонардовны; доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск – Дайронас Жанны Владимировны; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической токсикологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва – Гольдфарба Юрия Семеновича; кандидата фармацевтических наук, и.о. заведующего Референс-центром по мониторингу потребления психоактивных веществ (филиал) ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва – Смирнова Алексея Витальевича.

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 по тематике рассматриваемой диссертации.

ФГБУ НПТЦ ФМБА России выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 5 работ (в соавторстве), из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы, в том числе в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts, - 4. Общий объем публикаций - 1,75 п.л.

**Наиболее значимые работы:**

1. **Melnik E.** Veratrum Alkaloid Determination in Four Cases of Veratrum Aqua Poisonings / **E. Melnik**, M. Belova, M. Potskhveriya et al. // **Journal of Analytical Toxicology**. – 2021. – bkab019. DOI: 10.1093/jat/bkab019

2. **Мельник Е.В.** Стандартизация лекарственного препарата «Чемерицная вода», получаемого на основе чемерицы Лобеля (*Veratrum lobelianum* Bernh.), по показателю «Количественное определение» / **Е.В. Мельник**, М.В. Белова, И.А. Тюрин, Г.В. Раменская // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2021. – Т. 10. – №1. – С. 107-113. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-107-113

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

*разработана* современная методика обнаружения алкалоидов чемерицы Лобеля (иервин, протовератрин А и протовератрин В) в лекарственных препаратах и биологических образцах методом ВЭЖХ-МС/МС;

*предложена* селективная валидированная методика количественного определения иервина методом ВЭЖХ-ДАД в лекарственном препарате «Чемерицная вода»;

*доказана* пригодность использования разработанной методики ВЭЖХ-МС/МС анализа для количественного определения иервина и протовератрина А в плазме крови и моче;

*введен* новый методологический подход к диагностике отравлений алкалоидами чемерицы путем лабораторного подтверждения их наличия в биологических образцах пострадавших при помощи валидированной методики ВЭЖХ-МС/МС анализа.

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

*доказана* и обоснована применимость метода ВЭЖХ-МС/МС в количественном определении алкалоидов чемерицы в биологических объектах;

*применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)* использован комплекс современных инструментальных методов анализа, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию с диодно-матричным и tandemным масс-спектрометрическим детектированием;

*изложены* этапы разработки методики количественного определения иервина и протовератрина А в плазме крови и моче, проведена валидация методики;

*раскрыты* перспективы использования предложенной методики для проведения химико-токсикологической диагностики острых отравлений чемерицей и повышения выявляемости данных отравлений;

*изучены* и систематизированы данные по числу острых отравлений чемерицей в пяти регионах Российской Федерации (г. Москва, г. Санкт-Петербург, г. Омск, г. Чита, ХМАО-Югра) за 2014-2018 гг., подтверждающие актуальность задачи по лабораторной диагностике соответствующих отравлений;

*проведена модернизация* существующих методик изолирования алкалоидов чемерицы из биологических жидкостей.

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

*разработана и внедрена* методика количественного определения алкалоидов чемерицы в плазме крови и моче человека методом ВЭЖХ-

МС/МС в повседневную работу химико-токсикологических лабораторий отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», а также Референс-центра по мониторингу потребления ПАВ (филиал) ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» с целью проведения лабораторной диагностики острых отравлений алкалоидами чемерицы, обусловленных в подавляющем большинстве случаев приемом внутрь лекарственного препарата «Чемеричная вода»;

*определено* содержание иервина и протовератрина А в плазме крови лабораторных животных при моделировании острого отравления лекарственным препаратом «Чемеричная вода»;

*создана* инструментальная методика количественного определения индивидуального действующего вещества (иервин) в составе лекарственного препарата «Чемеричная вода» для целей контроля качества;

*представлены* практические рекомендации по дальнейшему применению результатов исследования в лабораторной диагностике отравлений алкалоидами чемерицы.

*Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов:* по теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 2 входят в список ВАК Минобрнауки РФ и 4 - в издания, включенные в международные базы данных Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* использовано современное сертифицированное аналитическое оборудование, имевшее действительные свидетельства о поверке, а также методы физико-химического анализа, позволившие получить достоверные первичные данные, что было подтверждено их статистической обработкой и проведением процедуры валидации;

*теория* построена на анализе литературных данных по изучаемой проблематике и хорошо согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными данными по теме диссертации;

*идея* базируется на анализе и обобщении исследований зарубежных и отечественных ученых в области фармакогнозии и аналитической токсикологии;

*использованы* ранее полученные данные о биоаналитическом определении алкалоидов других видов растения рода Чемерица для проведения лабораторной диагностики соответствующих отравлений;

*установлена* необходимость проведения лабораторной диагностики острого отравления алкалоидами чемерицы в течение 24 часов с момента отравления на основании анализа их концентраций в биологических образцах пострадавших, представленных в диссертационной работе;

*использованы* стандартные методики сбора и обработки исходной информации, полученной на достаточном количестве объектов исследования, с применением пакета прикладных программ Agilent MassHunter Workstation Software, Agilent OpenLAB CDS ChemStation, Microsoft Excel, RStudio. Результаты исследования сопоставимы с данными отечественных и зарубежных авторов по вопросу определения алкалоидов чемерицы в биологических объектах человека, аргументированы и научно обоснованы.

**Личный вклад соискателя состоит** в непосредственном участии во всех этапах исследования: от постановки цели и задач, выполнении экспериментальной части исследования, анализе и обобщении полученных данных, апробации собственных методик определения алкалоидов чемерицы на биологических объектах и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ до написания публикаций по теме диссертационной работы, представления и обсуждения результатов исследования на международных конференциях. Диссертация и автореферат написаны лично автором.



Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 26 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» - 20, «против» - нет.

На заседании «16» июня 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Мельник Е.В. учёную степень кандидата фармацевтических наук.

Председатель  
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

И.О. ученого секретаря  
диссертационного совета

Селиванова Ирина Анатольевна

«17» июня 2021 года