

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1211/Ао от 17 февраля 2021 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Раменская Галина Владиславовна – доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института фармации им. А.П. Нелюбина, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант:

Белова Мария Владимировна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Липидомный анализ в диагностике и лечении социально-значимых заболеваний» на заседании Междисциплинарного Ученого совета, протокол № 06 от 22.10.2018 г.

Название темы диссертации в окончательной редакции «Разработка методики определения алкалоидов чемерицы в биологических объектах и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС» было утверждено на заседании Междисциплинарного Ученого совета, протокол № 08 от 23.10.2019 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка методики определения алкалоидов чемерицы в биологических объектах и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Мельник Елизаветы Валерьевны на тему «Разработка методики определения алкалоидов чемерицы в биологических объектах и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС» на

соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Актуальность темы диссертационного исследования

На сегодняшний день в России остается актуальной проблема отравлений токсичными алкалоидами чемерицы, большинство из которых обусловлено употреблением внутрь лекарственного препарата «Чемеричная вода». Лабораторная диагностика отравлений алкалоидами чемерицы не проводится вследствие их присутствия в биологических образцах в следовых количествах. Отсутствие методологического подхода к инструментальному подтверждению таких отравлений приводит к трудностям в проведении дифференциальной диагностики отравлений алкалоидами чемерицы с иными состояниями. Помимо этого, на сегодняшний день отсутствуют селективные и чувствительные методики количественного определения индивидуальных действующих веществ в составе лекарственного препарата «Чемеричная вода», которые могут быть использованы в контроле качества данного препарата. Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Диссертационная работа Мельник Елизаветы Валерьевны выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования», номер государственной регистрации 01.2.011.68237.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Мельник Елизаветы Валерьевны, получены ею самостоятельно на базе кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Ведущая роль в планировании, выполнении экспериментальных исследований, а также анализе и публикации их результатов принадлежит автору. Мельник Е.В. сформулированы цель и задачи исследования. Автором

проведен анализ литературных данных, проведена их систематизация. Мельник Е.В. лично выполняла разработку, валидацию и апробацию методик определения алкалоидов чемерицы методом ВЭЖХ в различных объектах (лекарственные препараты, плазма крови, моча). Автор принимала непосредственное участие в проведении химико-токсикологической диагностики острых отравлений алкалоидами чемерицы у пациентов, госпитализированных в различные лечебно-профилактические учреждения г. Москва с подозрением на данное отравление. Написание диссертации осуществлялось лично автором.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне. Диссертационная работа характеризуется логичностью и последовательностью. Автором проделана большая работа по проведению статистического анализа отравлений алкалоидами чемерицы в России, разработке и валидации методик количественного определения алкалоидов чемерицы в различных объектах методами ВЭЖХ-МС/МС и ВЭЖХ-ДАД, а также их апробации на образцах лекарственного препарата «Чемеричная вода» и биообъектах, полученных как от пострадавших в результате отравления чемерицей, так и от лабораторных животных при моделировании острого отравления вышеуказанным препаратом. Проведенные процедуры валидации доказали пригодность разработанных методик для идентификации и количественной оценки содержания алкалоидов чемерицы в биологических объектах и лекарственном препарате «Чемеричная вода». Научные выводы диссертации основываются на экспериментальном материале, взаимосвязано вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам.

Проверена первичная документация (лабораторные журналы проведения испытаний, масс-спектры определяемых веществ, результаты ВЭЖХ-МС/МС и ВЭЖХ-ДАД анализа, данные статистической обработки).

Научная новизна результатов проведенных исследований

Впервые разработана методика определения трех основных алкалоидов в составе чемерицы Лобеля (иервина, протовератринов А и В) в биологических объектах (плазма крови, моча) и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС. Впервые разработана и валидирована методика количественного определения индивидуального алкалоида (иервина) в составе лекарственного препарата «Чемеричная вода». Проведена валидация количественного определения иервина и протовератрина А в плазме крови и моче методом ВЭЖХ-МС/МС. С помощью разработанной методики впервые представлен профиль элиминации алкалоидов чемерицы в организме

человека, полученный путем определения концентраций алкалоидов в моче на фоне проводимого лечения.

Практическая значимость проведенных исследований

Результаты диссертационной работы представляют несомненную практическую значимость для врачей клинико-лабораторной диагностики и химиков-экспертов, проводящих химико-токсикологическую диагностику отравлений алкалоидами чемерицы. Впервые в лабораторной диагностике представлен методологический подход к подтверждению таких отравлений. Помимо этого, проведенные исследования представляют практическую значимость для врачей-токсикологов, осуществляющих лечение пострадавших в результате острого отравления чемерицей. Так, биоаналитическая методика ВЭЖХ-МС/МС анализа, используемая в работе отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», позволила изменить алгоритм постановки диагноза и контролировать эффективность проводимого лечения путем проведения лабораторного мониторинга выведения алкалоидов чемерицы. Разработанная методика количественного определения иервина в лекарственном препарате «Чемеричная вода» обладает практической значимостью для целей контроля качества данного препарата.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Результаты проведенных исследований опубликованы в изданиях, рецензируемых в международных базах данных, в том числе в ведущем профильном международном журнале «Journal of Analytical Toxicology», входящем в квартиль Q1 (Scopus). Результаты диссертационной работы доложены на международном уровне (41 Конгресс Европейской Ассоциации Центров Острых Отравлений и Клинических Токсикологов (41st EAPCCT Congress), III международная научная конференция «IPharmS Annual Conference», I Международный симпозиум «2020 China-Russia Young Scholars Symposium»).

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Разработанная методика количественного определения алкалоидов чемерицы в биологических объектах внедрена в работу Отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Химико-токсикологической лаборатории Референс-центра по мониторингу потребления ПАВ (филиал) ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ».

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук аспиранта кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина Мельник Е.В. по теме «Разработка методики определения алкалоидов чемерицы в биологических объектах и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС» соответствует специальности 14.04.02. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 5 печатных работ, из них 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных (Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts), 1 статья – в издании квартиля Q1 (Scopus), 2 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета (не менее 3):

1. Melnik, E., Belova, M., Potkhveriya, M., Simonova, A., Tyurin, I., Ramenskaya, G. Veratrum Alkaloid Determination in Four Cases of Veratrum Aqua Poisonings // Journal of Analytical Toxicology. – 2021. – bkab019. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab019> (Scopus, Q1)
2. Мельник, Е.В., Белова, М.В., Тюрин, И.А., Раменская, Г.В. Химико-токсикологическая диагностика отравлений чемерицей / Е.В. Мельник, М.В. Белова, И.А. Тюрин [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2020. – Т. 63. – №4. – С. 34-38. <https://doi.org/10.17116/sudmed20206304134> (Scopus, Q3; Web of Science; ВАК)
3. Мельник, Е.В., Белова, М.В., Тюрин, И.А., Раменская, Г.В. Стандартизация лекарственного препарата «Чемеричная вода», получаемого на основе чемерицы Лобеля (*Veratrum lobelianum* Bernh.), по показателю «Количественное определение» / Е.В. Мельник, М.В. Белова, И.А. Тюрин [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10. – №1. – С. 107-113. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-107-113> (ВАК; Scopus)

4. Мельник, Е.В., Белова, М.В., Лодягин, А.Н., Сабаев, А.В., Яцинюк, Б.Б., Афонькин, И.А., Тюрин, И.А., Раменская, Г.В. Статистический анализ острых отравлений чемерицей за 2014-2018 годы в городах Москва, Санкт-Петербург, Омск, Чита и Ханты-Мансийском Автономном Округе — Югре. / Е.В. Мельник, М.В. Белова, А.Н. Лодягин [и др.] // Токсикологический вестник. – 2020. – №5. – С. 32-37. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-5-32-37> (Chemical Abstracts)

в иных изданиях:

1. Мельник Е.В. Определение концентрации иервина и протовератрина А в плазме крови крыс при моделировании острого отравления лекарственным препаратом «Чемерицная вода» / Е.В. Мельник, М.В. Белова, С.В. Козин [и др.] // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сб. ст. по материалам XLV Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования». – № 2(41). – М., Изд. «Интернаука», 2021. – С. 87-91.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. 41 Конгрессе Европейской Ассоциации Центров Острых Отравлений и Клинических Токсикологов (41st EAPCCST Congress), 2021 г., онлайн;
2. III международной научной конференции «IPharmS Annual Conference», 2021 г., Иран;
3. I Международном симпозиуме «2020 China-Russia Young Scholars Symposium», 2021 г., г. Москва.

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Сеченовского Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Мельник Елизаветы Валерьевны «Разработка методики определения алкалоидов чемерицы в биологических объектах и лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на межкафедральном заседании Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 30 чел.

Результаты голосования: «за» – 30 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 7 от 17.02.2021 г.

Председательствующий на заседании

Доктор фармацевтических наук, профессор,
Профессор кафедры фармацевтической и
токсикологической химии
им. А.П. Арзамасцева Института фармации
им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Садчикова Н.П.