

Заключение диссертационного Совета ДСУ 208.002.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук

Аттестационное дело № 74 01-24/87-2021

Решение диссертационного совета от 15 «сентября» 2021 года, протокол №21
О присуждении Квачахия Лексо Лориковичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора фармацевтических наук

Диссертация «Разработка методологии судебно-химического анализа лекарственных веществ из группы блокаторов кальциевых каналов», в виде рукописи по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, принята к защите 23 июня 2021 (Протокол № 18) диссертационным советом ДСУ 208.002.01 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени 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 ректора № 0454/Р от 28.05.2020 г.).

Квачахия Лексо Лорикович, 1982 года рождения, в 2005 году окончил ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», по специальности «Фармация», квалификация «Провизор»

В 2008 году Квачахия Лексо Лорикович окончил очную аспирантуру на кафедре фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук «Химико-токсикологическое исследование 2,6'-бис-

[бис-(β -оксиэтил)-амино]-4,8-ди-N-пиперидино-пиримидо (5,4-d) пиримидина (дипиридамола)» защитил в 2008 году в диссертационном совете, созданного при ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

В настоящее время работает доцентом кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (ранее ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию)

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Научный консультант:

Шорманов Владимир Камбулатович – доктор фармацевтических наук, профессор ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии.

Официальные оппоненты:

1. **Калёкин Роман Анатольевич**, доктор фармацевтических наук, ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией судебно-химических и химико-токсикологических исследований.

2. **Новиков Олег Олегович**, доктор фармацевтических наук, профессор ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, директор испытательного центра контроля качества лекарственных средств

центра коллективного пользования (Научно-образовательный центр).

3. **Дворская Оксана Николаевна**, доктор фармацевтических наук, доцент ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармации и химии.

дали положительные отзывы на диссертацию

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (г. Воронеж) в своем положительном отзыве, подписанном Сливкиным Алексеем Алексеевичем, доктором фармацевтических наук, профессором, заведующим кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии указала, что диссертация Квачахия Лексо Лориковича «Разработка методологии судебно-химического анализа лекарственных веществ из группы блокаторов кальциевых каналов» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложено решение важной проблемы фармацевтической науки в области судебно-химического и химико-токсикологического анализа, состоящей в разработке методологических подходов для определения токсикологически значимых веществ в биологических объектах.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности полученных результатов и выводов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 15 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Квачахия Лексо Лорикович заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На автореферат диссертации поступили отзывы:
от доктора фармацевтических наук, доцента Воронина Александра Васильевича заведующего кафедрой химии Института фармации ФГБОУВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации(г. Самара); доктора химических наук, профессора Гармонова Сергея Юрьевича профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации(г. Казань) ; доктора химических наук, доцента Мокшиной Надежды Яковлевны профессора кафедры физики и химии военном учебно-научном центре военно-воздушных сил «Военно-воздушная академия им. проф. Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина» (г. Воронеж); доктора фармацевтических наук, доцента Писарева Дмитрия Ивановича профессора аграрно-биотехнологического департамента, аграрно-технологического института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва); доктора химических наук, профессора Плетенёвой Татьяны Вадимовны профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва); доктора фармацевтических наук, профессора Сичко Алика Ивановича, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзыве доктора химических наук, доцента Мокшиной Н.Я. содержится вопрос уточняющего характера, на который соискатель дал исчерпывающий ответ.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации

в рецензируемых журналах. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации г. Воронеж, выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По теме диссертации опубликованы 31 научная работа, общим объемом 9,06 печатных листа, из них 20 статей в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, 8 из которых в журналах, индексируемых в международных базах цитирования SCOPUS и AGRIS.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Квачахия, Л.Л. Определение нимодипина в биологическом материале / Л.Л. Квачахия, В.К. Шорманов, Г.С. Мещерякова // **Фармация.** – 2016. – Т. 65, № 1. – С. 23-28.

2. Шорманов, В.К. Распределение фелодипина в организме теплокровных животных / В.К. Шорманов, Л.Л. Квачахия // **Судебно-медицинская экспертиза.** – 2020. – Т. 63, № 1. – С. 47-52.

3. Квачахия, Л.Л. Судебно-химическое исследование амлодипина / Л.Л. Квачахия, В.К. Шорманов, Е.А. Банчукова // **Судебно-медицинская экспертиза.** – 2020. – Т. 63, № 6. – С. 39-44.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методологические подходы судебно-химического исследования блокаторов кальциевых каналов производных 1,4-дигидропиридина, фенилалкиламина и бензотиазепина, обеспечивающие объективность и надёжность доказательства отравлений рассматриваемыми соединениями.

предложены схема изолирования аналитов и очистки получаемых извлечений из биологического материала; модифицированные методики их

обнаружения.

Доказаны возможность значительного изменения величины pK_a слабых оснований производных 1,4-дигидропиридина, фенилалкиламина и бензотиазепина путём введения в их структуру электрофильных заместителей для получения дериватов кислотного характера, способных к образованию окрашенных ионных ассоциатов и молекулярных продуктов с донорами электронных пар; особенности взаимодействия объектов исследования с рядом цветореагентов; хроматографические свойства веществ в тонких слоях и колонках сорбентов при использовании различных подвижных фаз, особенности поглощения веществами электромагнитного излучения в различных частях спектра, закономерности изолирования изолирующими агентами различной химической природы; пути распределения лекарственных веществ из группы блокаторов кальциевых каналов в организме теплокровных и сохранность этих веществ в трупном материале;

введены новые алгоритмы систематического исследования биоматриц (универсальный и частные) при отравлениях блокаторами кальциевых каналов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны целесообразность системного подхода к определению блокаторов кальциевых каналов производных 1,4-дигидропиридина, бензотиазепина и фенилалкиламина при судебно-химическом исследовании биологического материала на основе изолирования ацетоном в режиме настаивания и очистки сочетанием экстракционных и хроматографических методов;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс базовых аналитических методов и приемов для исследования субстанции в биологических объектах, в том числе: хроматографические, спектральные, экстракционные, биологические,

валидационные и статистические методы анализа.

изложены аргументы научно-практической необходимости в разработке методологических подходов при судебно-химическом исследовании блокаторов кальциевых каналов в биологическом материале.

раскрыты особенности устойчивости блокаторов кальциевых каналов в трупном материале, позволяющие ориентировочно определять время, прошедшее с момента отравления, и выбор температурного режима сохранения биологических вещественных доказательств в течение необходимого срока;

изучены результаты исследований токсикокинетики анализируемых соединений, что позволяет прогнозировать во времени уровень и локализацию аналитов в органах и крови отравленных ими организмов.

проведена модернизация существующих методов и подходов к определению блокаторов кальциевых каналов при судебно-химическом исследовании биоматериала

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

разработаны и внедрены в практическую деятельность бюро судебно-медицинской экспертизы Курской области (методика определения нифедипина в тканях трупных органов и крови методами ВЭЖХ и спектрофотометрии после изолирования ацетоном и очистки путем смены растворителя и методом полупрепаративной колоночной хроматографии; методика определения верапамила и дилтиазема в тканях трупных органов и крови методами ГХ-МС и спектрофотометрии после изолирования ацетоном и очистки путем смены растворителя и методом полупрепаративной колоночной хроматографии), Липецкого областного наркологического диспансера управления здравоохранения Липецкой области (методика определения фелодипина в крови и плазме методом ГХ-МС после изолирования ацетоном и очистки путем смены растворителя и сочетанием

методов экстракции и полупрепаративной колоночной хроматографии), филиала № 3 (г. Самара) ФГКУ 111 Главного государственного центра судебно-медицинских и криминалистических экспертиз МО РФ, что подтверждено актами апробации и внедрения (методика определения амлодипина в крови и плазме методом ГХ-МС после изолирования ацетоном и очистки путем смены растворителя и сочетанием методов экстракции и полупрепаративной колоночной хроматографии; методика определения нифедипина в тканях трупных органов и крови методами спектрофотометрии и ГХ-МС после изолирования ацетоном и очистки путем смены растворителя и методов экстракции и полупрепаративной колоночной хроматографии); методики определения БКК в лекарственных формах и биожидкостях лабораторных животных методом ВЭЖХ внедрены в работу Курского филиала ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Росздравнадзора; материалы диссертационного исследования внедрены в виде отдельных методик в учебную и научную работу кафедр фармацевтической, токсикологической и аналитической химии и фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова».

определены перспективы практического использования разработанных методических подходов для дальнейших научных исследований в рамках выбранной темы, которые могут быть связаны с переносом разработанных для рассматриваемых соединений методологических принципов судебно-химического анализа на другие вещества, относящиеся как к рассматриваемым, так и иным химическим группам; перспективы

дальнейшей разработки данной темы в направлении унификации методических подходов к определению в биоматрицах различных химических групп токсичных соединений, включающих одновременно вещества нейтрального и основного характера.

Созданы алгоритмы и модельные схемы исследования блокаторов кальциевых каналов при проведении экспертиз летальных отравлении данной группы токсикантов.

представлены информационно-методические материалы (3 информационных письма), рекомендованные Российским центром судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Российской Федерации к использованию в судебно-химическом анализе.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: впервые показана возможность значительного изменения величины pK_a слабых оснований производных 1,4-дигидропиридина, фенилалкиламина и бензотиазепина путём введения в их структуру электрофильных заместителей для получения дериватов кислотного характера, способных к образованию окрашенных ионных ассоциатов и молекулярных продуктов с донорами электронных пар; впервые изучены особенности взаимодействия объектов исследования с рядом цветореагентов; установлены закономерности хроматографической подвижности блокаторов кальциевых каналов указанных химических групп в полупрепаративной колонке сорбента «Силасорб С-18»; предложена методология судебно-химического исследования блокаторов кальциевых каналов, обеспечивающая объективность и надёжность доказательства отравлений рассматриваемыми соединениями; выявлены закономерности изолирования аналитов.

Оценка достоверности результатов исследования

результаты экспериментальной части работы получены при помощи современных высокотехнологичных методов анализа, выводы основаны на

результатах применения адекватных статистических методов обработки аналитических данных, валидация разработанных методик проведена в соответствии с фармакопейными требованиями и международными требованиями, предъявляемыми к биоаналитическим, судебно-химическим и химико-токсикологическим методикам, результаты исследования апробированы и внедрены в практику.

теория построена на глубоком анализе литературных источников и не противоречит имеющимся в настоящее время экспериментальным данным по изучаемой проблематике;

идея базируется на анализе и обобщении передового опыта исследований российских и зарубежных ученых, анализе действующих нормативных документов и собственных экспериментальных исследованиях;

использованы научно обоснованные методы исследования, репрезентативная выборка, достаточный объем эмпирических и статистических данных, современные научные методики сбора и обработки первичной информации с применением программного обеспечения (Microsoft Excel origin 6.1)

Личный вклад соискателя состоит в выборе направления и формулировке темы, целей и задач, и непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Автором самостоятельно выполнен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, разработан алгоритм систематического хода исследования биологического материала при отравлениях производными 1,4-дигидропиридина, фенилалкиламина и бензотиазепина, самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Определяющим является вклад автора в решение поставленных задач диссертационного исследования, систематизацию и обобщение полученных результатов, в разработку методологии судебно-химического исследования блокаторов кальциевых каналов, написание статей, диссертации и автореферата.

Лично автором разработаны и внедрены в практику методологические принципы и методики судебно-химического исследования рассматриваемых соединений.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям пункта 15 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 диссертациям

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за»- 19 , «против» - нет, «недействительных» бюллетеней - нет.

На заседании «15» сентября 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Квачахия Лексо Лориковичу учёную степень доктора фармацевтических наук.

Председатель диссертационного совета
доктор фармацевтических наук, профессор

И.И. Краснюк

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор фармацевтических наук, профессор

Н.Б. Демина

«17» сентября 2021 года

