

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета 208.002.02 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

аттестационное дело № 74.01-07/114-2025
решение диссертационного совета от 21 мая 2025 г. № 19

О присуждении Луценко Дарье Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Обоснование норм качества нового биологически активного соединения кардиопротекторного действия» по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 18.04.2025 г. (протокол заседания № 19) диссертационным советом ДСУ 208.008.02 на базе при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0864 от 18.07. 2022 г.).

Луценко Дарья Николаевна, 1995 года рождения, в 2017 году окончила ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 33.05.01 «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2021 году окончила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 33.06.01 «Фармация» в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает техником по техническим средствам обучения кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор, **Компанцева Евгения Владимировна**, Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии, профессор кафедры (до декабря 2023).

Официальные оппоненты:

Зилфикаров Ифрат Назимович – доктор фармацевтических наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», отдел химии природных соединений, главный научный сотрудник;

Писарев Дмитрий Иванович – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», кафедра органической химии, заведующий кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, утвержденном ректором, доктором медицинских наук, профессором Павловым Валентином Николаевичем и подписанном доктором фармацевтических наук, профессором, профессором кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии Халиуллиным Феркатом Адельзяновичем указало, что диссертационная работа Луценко Дарьи Николаевны на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, выполненная на тему «Обоснование норм качества нового биологически активного соединения кардиопротекторного действия» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке методик контроля качества и стандартизации нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина, имеющей существенное значение для фармации, что соответствует требованиям пункта 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

наук, а её автор, Луценко Дарья Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Жиликовой Елены Теодоровны, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической технологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;
2. Новикова Олега Олеговича, доктора фармацевтических наук, профессора, эксперта РАН, заведующего кафедрой фармации филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования Медицинский университет «Реавиз» в городе Москве;
3. Бочкаревой Инны Михайловны, кандидата фармацевтических наук, доцента кафедры фармации ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет».

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – является одним из основных учреждений, работающих по направлению соответствующему профилю представленной диссертационной работы.

По результатам исследования опубликовано 9 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе RSCI; иные публикации по результатам диссертационного исследования – 3.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Компанцева, Е.В. Разработка и валидация методики количественного определения биологически активного соединения n -(2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил)гуанидина / Е.В. Компанцева, Д.Н. Луценко, А.А. Глушко // **Аспирантский вестник Поволжья.** – 2019. – № 5-6. – С. 122-127.

2. Разработка и валидация методики количественного определения нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина методом титрования в неводной среде / Д.Н. Луценко, Е.В. Компанцева, А.С. Чиряпкин, Л.С. Ушакова // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2023. – Т. 26, № 9. – С. 33-38. [RSCI]

3. Разработка методики определения родственной примеси в новом биологически активном соединении кардиопротекторного действия методом капиллярного электрофореза / Е.В. Компанцева, Д.Н. Луценко, Е.Р. Гарсия, А.А. Озеров, Т.М. Дементьева // **Человек и его здоровье.** – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 73-79. [RSCI]

Общий объем публикаций составляет 3,3 печатных листа.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

предложен комплексный подход, сочетающий химические и физико-химические методы анализа для исследования нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина (VMA-13-15), обладающего кардиопротекторной активностью, с целью его последующего внедрения в медицинскую практику;

разработаны методики контроля качества *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина современными инструментальными методами по показателям «Подлинность», «Количественное определение», «Родственные примеси»;

разработаны и валидированы методики количественного определения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина методом кислотно-основного титрования, капиллярного электрофореза, УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ;

доказана возможность использования методов ВЭЖХ и КЭ для определения количественного содержания родственной примеси – незамещенного хиназолин-4(3*H*)-она;

разработана и валидирована методика количественного определения остаточных органических растворителей VMA-13-15 методом газовой хроматографии;

введены нормативные показатели качества в проект спецификации нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана возможность использования метода кислотно-основного титрования для

количественного определения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) определены константы ионизации (рКа) N-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина, с помощью компьютерных технологий спрогнозированы возможные процессы деградации VMA-13-15 и рассчитаны их термодинамические характеристики;

изложены теоретические подходы к разработке методик анализа нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина, а также экспериментальные доказательства, позволяющие достоверно идентифицировать и количественно определить исследуемое вещество и его примеси;

предложены рекомендации по предпочтительному выбору методов, растворителей и условий при разработке методик для качественного и количественного анализа нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина;

раскрыто влияние изменений условий и продолжительности хранения нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина на его физико-химические свойства, качественные и количественные характеристики;

изучены требования нормативной документации к качеству фармацевтических субстанций синтетического происхождения, а также их обоснованность и практическая применимость в условиях фармацевтического анализа в масштабах лаборатории;

проведена проверка пригодности хроматографических систем (методов ВЭЖХ, ГХ И КЭ) и валидация разработанных методик количественного определения содержания основного вещества, остаточных растворителей, возможных примесей по основным валидационным параметрам (специфичность, линейность, прецизионность и правильность) нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина.

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

разработаны и внедрены методики анализа нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина в аналитической группе отдела синтеза и фармацевтических технологий Научного центра инновационных лекарственных средств ВолгГМУ (Акт о внедрении от 07.04.2022 г.). Результаты исследования по теме диссертационной работы использованы при разработке учебно-методического информационного комплекса для аспирантов Пятигорского медико-

фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по дисциплине «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» (Акт о внедрении от 07.07.2021 г.);

определены оптимальные условия и методы для стандартизации нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина с целью разработки методик анализа;

определены перспективы использования разработанных методик для контроля качества, как исследуемой субстанции, так и лекарственных средств на ее основе, а также для анализа других производных хиназолина;

разработан и предложен проект спецификации нового биологически активного соединения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина с нормативными показателями качества;

представлены практические рекомендации по дальнейшему использованию результатов исследования.

другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: 9 научных работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе RSCI; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ было использовано современное сертифицированное аналитическое оборудование (спектрофотометр СФ-2000 с программным обеспечением UVWIN для Windows («Аквилон», г. Москва), «ИК – Фурье спектрометр ФСМ 1201» (ООО «Инфраспек», г. Санкт-Петербург); анализатор жидкости «Эксперт-001» (Эконикс-Эксперт, Россия), снабженный стеклянным комбинированным электродом ЭКС-10601/7, для капиллярного электрофореза использовался прибор «Капель – 105м» (ОАО «Люмэкс-маркетинг», Россия), жидкостной хроматограф DionexUltiMate 3000 со спектрофотометрическим детектором с использованием системы сбора и обработки хроматографических данных Chromeleon, версия 7 (фирма «Dionex» США), газовый хроматограф «Кристалл-2000М») и сертифицированные реактивы и растворители. Экспериментальные данные сравнивали с литературными. Проведена статистическая и математическая обработка результатов с использованием общепринятых современных подходов для установления правильности, воспроизводимости и сходимости полученных

результатов исследований;

теория основывается на результатах анализа и обобщения данных из доступных литературных источников (проанализировано 120 источников, из них 20 на иностранном языке), посвященных соединениям, полученным на основе хиназолина, фармацевтическому анализу субстанций синтетического происхождения, а также существующим методикам идентификации и количественного определения производных хиназолина в лекарственных средствах;

идея базируется на изучении физико-химических свойств исследуемой субстанции, с последующей разработкой методик установления подлинности и количественного содержания основного вещества, а также возможных примесей, с применением точных и высокочувствительных методов с целью контроля качества и безопасности перспективных лекарственных препаратов, содержащих *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидин;

использованы современные методы физико-химического анализа субстанций синтетического происхождения, для оптимизации геометрии рассматриваемых структур, при проведении стресс-тестов, применяли метод молекулярной механики ММ+ в программе HyperChem 8.0.9, константы ионизации определяли с помощью электронного ресурса chemicalize.com, программное обеспечение Microsoft Excel 2013 использовали для математической и статистической обработки полученных данных;

установлено соответствие результатов оценки качества *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания.

Личный вклад соискателя состоит в:

определении научного направления диссертационного исследования, выборе объекта исследования;

определении цели и задач исследования, составления плана экспериментальной работы;

изучении и обобщении данных отечественной и зарубежной нормативной документации и научной литературы по теме диссертационного исследования;

выполнении экспериментальной части исследования, а именно:

получении ИК-спектров и установлении характеристических частот поглощения основных функциональных групп и фрагментов, снятии УФ-спектров и проведении химических реакций, подтверждающих строение *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина, определении и основных показателей качества ВМА-13-15, таких как «Температура плавления», «Растворимость», «Потеря в массе при

высушивании», «Сульфатная зола», «Тяжелые металлы», установлении константы ионизации (pK_a) теоретическим с помощью компьютерных технологий и практическим методами с использованием потенциометрического титрования, а также разработке и валидации методики количественного определения VMA-13-15 титриметрическим методом с установлением точки эквивалентности с помощью потенциометра, аналитических методик идентификации и количественного определения *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина методами капиллярного электрофореза, УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ, установлении содержания остаточных органических растворителей методом ГХ, разработке методики идентификации и количественного определения предполагаемой примеси незамещенного хиназолин-4(3*H*)-она методами КЭ и ВЭЖХ, проведении апробации разработанных методик на лабораторных образцах исследуемой субстанции, исследовании возможных путей деградации *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина с помощью компьютерных технологий, изучении стабильности методами стрессовых, ускоренных и долгосрочных испытаний и установлении предварительных сроков годности VMA-13-15;

получении, обработке и анализе данных приборного оборудования (хроматограмм, электрофореграмм, спектров поглощения и калибровочных кривых);

проведении статистической и математической обработки и обобщении полученных результатов на каждом этапе исследования;

подготовки проекта нормативной документации на субстанцию *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина;

написании диссертационной работы, автореферата, научных публикаций и обсуждения полученных результатов на научно-практических конференциях.

Вклад автора на всех этапах экспериментальных и теоретических исследований, а также в процессе внедрения результатов работы в практическую деятельность является основополагающим.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты, 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 № 0692/Р от 06.06.2022 (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023, приказом № 0787/Р от 24.05.2024),

предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов уточняющего характера, на которые соискатель, Луценко Дарья Николаевна, дала исчерпывающие ответы.

На заседании «21» мая 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной задачи по стандартизации новой перспективной фармацевтической субстанции, кардиопротекторного действия, что имеет важное научное и практическое значение для фармацевтической науки, присудить Луценко Дарье Николаевне ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, из 21 человека, входящего в состав диссертационного совета, проголосовали: «за» - 16, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Краснюк И.И.

Демина Н.Б.

22 «мая» 2025 г.