

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

аттестационное дело № 74.01-24/205-2022

решение диссертационного совета от «23» декабря 2022 года, № 8

о присуждении Зоиной Владлене Игоревне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка методики количественного определения и ВЭЖХ-анализ убихинола и убихинона в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при назначении отечественного лекарственного средства Кудесан[®]» в виде рукописи по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите «21» ноября 2022 года (протокол заседания №2/5) диссертационным советом ДСУ 208.002.02 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 №0864 от 18.07.2022 г.).

Соискатель Зоина Владлена Игоревна, 1993 года рождения, в 2016 году окончила Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Республика Молдова, по специальности «Фармация».

В 2019 году окончила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по направлению 30.06.01 Фундаментальная медицина, квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Работает в ООО «Коулмэн Сервисиз Плюс», специалист по надзору за качеством и безопасностью медицинских изделий.

Диссертация выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Кондратенко Светлана Николаевна, доктор фармацевтических наук, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры

Научный консультант:

Кукес Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры

Официальные оппоненты:

Жердев Владимир Павлович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», лаборатория фармакокинетики, 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 образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, в своем положительном отзыве, подписанном кандидатом фармацевтических наук, доцентом, заведующим курсом фармацевтической и токсикологической химии кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии Смирновой Анной Владимировной, указало, что диссертационная работа Зозиной Владлены Игоревны на тему «Разработка методики количественного определения и ВЭЖХ-анализ убихинола и убихинона в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при назначении отечественного лекарственного средства Кудесан®» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены задачи по разработке новых специфичных и селективных методик определения окисленной и восстановленной формы CoQ10 методом ВЭЖХ и их дальнейшее применение для оценки влияния лекарственных средств на уровень оксидативного стресса у больных, имеющие существенное значение как для фармацевтической химии, так и для клинической фармакологии, что 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 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Зозина Владлена Игоревна, заслуживает присуждения искомой ученой

степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По результатам исследования соискателем опубликовано 13 научных работ, в том числе научных статей 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; статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных - 7, в иных рецензируемых изданиях – 1 статья, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Zozina V.I.** Analytical Method Development for Coq10 Determination in Human Plasma Using HPLC-UV and HPLC/MS/MS/ **V.I. Zozina**, E.S. Melnikov, O.A. Goroshko [et al.]//**Current Pharmaceutical Analysis**. – 2019. – Vol.15. – №7. – P.795-807. [**Scopus, Chemical Abstracts**]
2. **Zozina V.** The particulars of certain drugs' effect on the endogenous coenzyme Q10 plasma level in patients with cardiovascular diseases/ E. Shikh, **V. Zozina**, S. Kondratenko, [et al.]// **Drug Metabolism and Personalized Therapy**. – 2020. – Vol.35. – №2. – P.20200106 [**Scopus, PubMed**]

Общий объем публикаций составляет 4,875 печатных листа.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Савельевой Марины Ивановны, доктора медицинских наук, доцента, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии института непрерывного профессионального образования, профессор кафедры, г. Ярославль; **Ковачевич Ирины Васильевны**, кандидата медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, лаборатория Разработка средств и методов оказания медицинской помощи в экстремальных условиях и телемедицины, ведущий научный сотрудник, г. Москва; **Тряпицыной Татьяны Петровны**, кандидата фармацевтических наук, Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану Республики Молдова, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, доцент кафедры г. Кишинев; **Федорос Елены Ивановны**, кандидата сельскохозяйственных наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, научная лаборатория канцерогенеза и старения, заведующий лабораторией, г. Санкт-Петербург; **Жеребкера Александра Яковлевича**, кандидата химических наук, Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», Центр молекулярной и клеточной биологии, старший научный сотрудник, г. Москва; **Сливкина Алексея Ивановича**, доктора фармацевтических наук, профессора, государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и образования Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии, заведующий кафедрой, г. Воронеж.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса, на разовую защиту, введены 3 доктора наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология: доктор медицинских наук, доцент Бабаскин Дмитрий Владимирович, доктор биологических наук, доцент Лебедева Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент Сереберова Светлана Юрьевна. – члены диссертационного совета ДСУ 208.001.20 созданного на базе ФГАОУ ВО первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны чувствительные, специфичные и селективные методики количественного определения убихинона, убихинола и общего коэнзима Q10 (CoQ10) ВЭЖХ-МС/МС;

предложены оптимальные условия извлечения убихинона и убихинола из плазмы крови пациентов, хроматографического разделения и детектирования для количественного определения убихинона и убихинола методом ВЭЖХ-МС/МС;

доказана возможность использования разработанных методик ВЭЖХ-МС/МС для количественного определения убихинона, убихинола, общего CoQ10 и его редокс-статуса в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих лекарственные средства из различных фармакологических групп, для оценки эффективности, безопасности и коррекции проводимой фармакотерапии;

введен алгоритм изучения редокс-статуса CoQ10, позволяющий оценить соотношение убихинона и убихинола в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

доказано статистически достоверное влияние аторвастатина, амлодипина, этоксилола на концентрации общего CoQ10, убихинона и убихинола в плазме крови больных;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) *использованы* современные физико-химические методы анализа: ВЭЖХ со спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектированием;

изложен методический подход для количественного определения убихинона, убихинола и расчета редокс-статуса CoQ10 для оценки эффективности и безопасности лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, и уточнения необходимости дополнительного назначения им лекарственных средств, содержащих коэнзим Q10, или других антиоксидантов;

раскрыта перспективность применения разработанных методик для дальнейшего изучения влияния различных лекарственных средств на эндогенный уровень CoQ10 и его редокс-статус в плазме крови больных с различными заболеваниями;

изучено с помощью разработанных методик количественного определения убихинона и убихинола с применением ВЭЖХ-МС/МС влияние лекарственного препарата Кудесан® при введении в стандартную терапию больным 0-I функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) на плазменную концентрацию убихинона, убихинола, общего CoQ10 и его редокс-статус;

проведена модернизация методического подхода для изучения редокс-статуса CoQ10.

Значение полученных соискателем результатов исследования для

практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены методики количественного определения убихинона, убихинола и общего коэнзима Q10 в практику лаборатории №51 Фармакологии и фармацевтической разработки Федерального государственного бюджетного учреждения Государственного научного центра “Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства;

определены концентрации убихинона, убихинола, общего CoQ10 и его редокс-статус у больных с ХСН, принимающих аторвастатин, амлодипин, этоксилол и Кудесан®;

создан альтернативный подход к количественному определению убихинола, заключающийся в расчете разности концентраций общего CoQ10 и убихинона;

представлены валидационные характеристики разработанных методик, отвечающие общепринятым параметрам и критериям, а также практические рекомендации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использованы прецизионные физико-химические методы – ВЭЖХ, масс-спектрометрия и использовано современное оборудование (ВЭЖХ Nexera LCMS-8040 с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором LCMS-8040 Shimadzu), что позволило получить статистически достоверные результаты;

Теория основывалась на глубоком анализе доступных литературных источников (198 работ, из них 163 работы зарубежных авторов), выявлением недостатков и достоинств ранее разработанных методик и возможностью их использования для количественного определения общего CoQ10 и его редокс-статуса;

Идея базируется на том, что в доступной научной литературе не обнаружено сведений по изучению содержания убихинона, убихинола и редокс-статуса CoQ10 в плазме крови больных сердечно-сосудистыми

заболеваниями и по влиянию лекарственного средства CoQ10 Кудесана® в составе стандартной терапии на редокс-статус CoQ10;

Использованы современный метод количественного анализа - ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием, позволяющий точно, селективно и специфично определить концентрации убихинона, убихинола и общего CoQ10 в плазме крови, а также современные методы статистической обработки результатов, полученных в исследованиях у больных и пациентов контрольных групп.

Личный вклад соискателя состоит в постановке целей и задач исследования, сборе и систематизации отечественных и зарубежных источников литературы. Автором проведена разработка методик количественного определения убихинона, убихинола и общего CoQ10, а также валидация разработанных методик. Вклад автора является определяющим в отборе групп препаратов для последующей оценки их влияния на убихинон, убихинол, общий CoQ10 и его редокс-статус. Автору принадлежит ведущая роль в статистической обработке полученных данных, подготовке публикаций, обсуждении и внедрении основных результатов диссертации.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой 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 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и

3 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, из 24 человек, входящих в состав совета (21 человек по приказу ректора и 3 дополнительно введенных на разовую защиту), проголосовал: «за» - 20, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

На заседании «23» декабря 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Зоиной Владлене Игоревне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

Демина Наталья Борисовна

«23» декабря 2022 года