

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России



Д.М.И. доцент

С.В.Поройский

сбрас 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

на основании решения расширенного заседания кафедры фармацевтической химии совместно с проблемной комиссией Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация Луценко Дарьи Николаевны на тему «Обоснование норм качества нового биологически активного соединения кардиопротекторного действия» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Луценко Дарья Николаевна, 1995 года рождения, гражданство РФ, в 2017 году с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

В 2017 году зачислена в аспирантуру на заочную форму обучения по основной образовательной программе высшего образования программе подготовке научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 33.06.01 (направленность – Фармацевтическая химия, фармакогнозия). Отчислена в 2021 году в связи с окончанием обучения. Справка № 113 об обучении или о периоде обучения (прикрепления) выдана в 2022 году Пятигорским медико-фармацевтическим институтом – филиалом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диплом об окончании аспирантуры выдан в 2021 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Луценко Дарья Николаевна работала в Пятигорском медико-фармацевтическом институте – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности специалиста отдела аспирантуры и докторантуры.

Научный руководитель: Компанцева Евгения Владимировна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Обоснование норм качества нового биологически активного соединения кардиопротекторного действия», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия и фармакогнозия, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Луценко Дарьи Николаевны на тему «Обоснование норм качества нового биологически активного соединения кардиопротекторного действия» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и представляет собой законченное, самостоятельное исследование.

Актуальность темы диссертационного исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения заболевания системы кровообращения в развитых странах – это нозологии, характеризующиеся наибольшим количеством летальных исходов. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда, артериальная гипертензия (АГ) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ), включая инсульт, являются лидерами среди сердечно-сосудистых заболеваний по этому показателю. За последние 10-15 лет сердечно-сосудистые заболевания значительно «помолодели» и все чаще встречаются у лиц трудоспособного возраста. Это в целом составляет серьезную медико-социальную проблему, решение которой во всем мире ведется по нескольким направлениям, и в первую очередь, медикаментозно.

Создание новых лекарственных средств является одной из приоритетных задач государственной стратегии развития фармотрасли России, изложенной в программе «Фарма-2030». В сложившейся экономической ситуации, правительство РФ акцентирует внимание на стимулирование роста отечественной фарминдустрии и актуальным считает курс на импортозамещение лекарственных средств.

Одним из направлений поиска новых лекарственных средств является синтез биологически активных веществ на основе гетероциклических соединений, которые являются фрагментами применяемых в медицине препаратов.

Для лечения патологий сердечно-сосудистой системы применяются современные препараты, повышающие адаптацию сердечной мышцы к ишемии и реперфузии, которые являются ингибиторами Na^+/H^+ -обменника изоформы NHE-1 (амилорид и аналоги, ацилгуанидиновые производные). Создание безопасных и эффективных лекарственных средств данной группы является перспективным направлением фармацевтической науки и гарантирует внедрение нового класса кардиопротекторов в медицинскую практику.

Для безопасного применения в медицинской практике оригинальное лекарственное вещество должно быть изучено не только в ходе доклинических и клинических испытаний, но также и в плане фармацевтического анализа. Данное диссертационное исследование посвящено актуальным вопросам контроля качества и разработки специфических, достоверных и надежных методик фармацевтического анализа нового кардиопротекторного лекарственного вещества на основе изучения его химических и физико-химических свойств.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод об актуальности исследований, которым посвящена данная диссертационная работа.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором были лично осуществлены все этапы экспериментальных исследований: разработаны цели и задачи исследования, составлен план экспериментальной работы. Автором проведен поиск и анализ зарубежной литературы, касающейся производных хиназолинона и гуанидина, разработаны и валидированы методики фармацевтического анализа нового биологически активного соединения- N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина.

Автор лично принимал основное участие в написании статей и подготовке их к публикации, в написании диссертации и автореферата.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов определяется большим объемом экспериментальных исследований, полученных с помощью современных химических, физических и физико-химических методов анализа. Выводы, полученные на основании результатов исследования, обоснованы и представляют собой логическое завершение работы.

Научная новизна результатов проводимых исследований

Впервые изучены физико-химические свойства нового биологически активного соединения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина, обладающего кардиопротекторным и нейропротекторным действием. Обоснована возможность использования методик идентификации, определения чистоты, количественного содержания физическими, химическими и физико-химическими методами. Разработаны методики качественного анализа для новой фармацевтической субстанции с использованием ИК-спектрометрии и УФ-спектрофотометрии, а также химическими способами. Определено и нормировано содержание родственной примеси с помощью метода капиллярного электрофореза и ВЭЖХ. Определены остаточные органические растворители методом газовой хроматографии. Разработаны методики количественного определения субстанции титриметрическим методом, УФ-спектрофотометрии, методами капиллярного электрофореза и ВЭЖХ.

Определены первичные сроки годности и стабильность нового N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина.

Практическая значимость проведенных исследований

Практическая значимость работы заключается в том, что на основании выполненных исследований разработаны методики анализа и установлены нормы качества нового биологически активного соединения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина, которые явились основой для создания проекта фармакопейной статьи.

Ценность работ соискателя ученой степени

Результаты исследования о химических и физико-химических свойствах нового биологически активного соединения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина, позволяют расширить знания о производных хиназолина и могут служить теоретической базой для разработки их методик анализа, а также позволяют обеспечить надлежащий контроль при производстве исследуемой субстанции.

Полученные данные могут послужить основой для разработки перспективных лекарственных препаратов кардиопротекторного действия, что является актуальным для фармацевтической промышленности.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Разработанные методики N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина нашли практическое применение и используются в аналитической группе отдела синтеза и фармацевтических технологий Научного центра инновационных лекарственных средств ВолгГМУ. 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».

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Луценко Дарьи Николаевны на тему «Обоснование норм качества нового биологически активного соединения кардиопротекторного действия» соответствует паспорту научной специальности 3.4.2.– Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно: п.2 – Формулирование, развитие и совершенствование принципов и подходов стандартизации с установлением показателей качества и критериев их приемлемости, обеспечивающих терапевтическую эффективность и безопасность лекарственных средств.; п.3 - Разработка новых, совершенствование и унификация существующих методик контроля качества лекарственных средств

с их валидационной оценкой, а так же методик фармакокинетических и биофармацевтических исследований.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Ценность научных работ соискателя

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.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1. Компанцева, Е. В. Разработка и валидация методики количественного определения биологически активного соединения n -(2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил)гуанидина / Е. В. Компанцева, **Д. Н. Луценко**, А. А. Глушко // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5-6. – С. 122-127.
2. Изучение возможности идентификации нового биологически активного вещества кардиопротекторного действия / Е. В. Компанцева, **Д. Н. Луценко**, И. П. Кодониди, Н. М. Червонная // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 185-190.
3. Компанцева, Е. В. Определение биологически активного соединения N -[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина методом капиллярного электрофореза / Е. В. Компанцева, **Д. Н. Луценко**, Е. Р.

Гарсия // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. – № 10. – С. 40-45.

4. Компанцева, Е. В. Определение остаточных органических растворителей в новом кардиопротекторном соединении методом газовой хроматографии / Е. В. Компанцева, **Д. Н. Луценко**, М. В. Ларский // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24. – № 10. – С. 52-58.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, индексируемых в международных базах RSCI, Chemical Abstracts:

1. Разработка и валидация методики количественного определения нового биологически активного соединения N-[2-[4-оксо-3(4H)-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.
2. Разработка методики определения родственной примеси в новом биологически активном соединении кардиопротекторного действия методом капиллярного электрофореза Компанцева Е.В., **Луценко Д.Н.**, Гарсия Е.Р., Озеров А.А., Дементьева Т.М. // Человек и его здоровье.- 2023.-Т. 26.,№ 2. -С. 73-79.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. **Луценко, Д. Н.** Изучение физико-химических свойств субстанции нового биологически активного соединения производного хиназолин-4(3H)-она / **Д. Н. Луценко**, Е. В. Компанцева // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сборник научных трудов. – Пятигорск, 2018. – С. 24-26.
2. **Луценко, Д. Н.** Валидационная оценка методики количественного определения субстанции n - [2 - [4 - оксо - 3(4H) хиназолинил]пропионил]

- гуанидина методом УФ - спектрофотометрии / **Д. Н. Луценко** //

Проблемы и перспективы в международном трансфере инновационных технологий : сборник статей Международной научно-практической конференции.-Уфа, 2018. – С. 93-98.

3. **Луценко, Д. Н.** Спектрофотометрическое определение нового биологически активного соединения кардиопротекторного действия / **Д. Н. Луценко**, Е. В. Компанцева // Беликовские чтения : материалы VII Всероссийской научно-практической конференции. – Пятигорск, 2019. – С. 246-252.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Луценко Дарьи Николаевны «Обоснование норм качества нового биологически активного соединения кардиопротекторного действия» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры фармацевтической химии совместно с Проблемной комиссией Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На заседании присутствовало 20 человек. Результаты голосования: «за» -
20 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет. Протокол № 4 от 06.10. 2023 г.

Председательствующий на заседании:

доктор фармацевтических наук, доцент,

и.о. заведующего кафедрой фармацевтической химии

ПМФИ-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России



И.П. Кодониди