

УТВЕРЖДАЮ

Директор НИИ экспериментальной  
диагностики и терапии опухолей  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.  
Блохина» Минздрава России,  
кандидат биологических наук

  
Косоруков В.С.  
«*[Signature]*» 20*21* г.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-  
исследовательской работе  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.  
И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет),  
кандидат медицинских наук

  
Бутнару Д.В.  
«*[Signature]*» 20*21* г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России  
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)**

на основании решения заседания учебно-методической межкафедральной конференции кафедр: фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования, промышленной фармации Института профессионального образования, фармации Института фармации имени А.П. Нелюбина, Центра фармацевтических технологий МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), лабораторий: разработки лекарственных форм, химико-фармацевтического анализа, химического синтеза, экспериментальной химиотерапии, экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Института фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств и Испытательного

*[Signature]*

*[Signature]*

центра экспертизы качества лекарственных средств федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России и кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Диссертация «Теоретические и экспериментальные основы создания лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей» выполнена на кафедре фармацевтической технологии и фармакологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и в Институте экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Шпрах Зоя Сергеевна, 1961 года рождения, гражданство Россия, окончила фармацевтический факультет Первого Московского медицинского института имени И.М. Сеченова в 1983 году по специальности «Фармация».

В 1996 г. в диссертационном совете, созданном на базе Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия на тему «Совершенствование методов стандартизации и контроля качества противоопухолевых препаратов, производных хлорэтиламина на основе аминокислот».

С 2018 года работает в должности доцента кафедры фармацевтической технологии и фармакологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

С 2018 года работает в должности ведущего научного сотрудника федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России по настоящее время.

**Научные консультанты:**

1. Бунятян Н.Д., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и фармакологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
2. Краснюк И.И., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Теоретические и экспериментальные основы создания лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей», представленного на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – Технология получения лекарств и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы** Диссертационная работа Шпрах З. С. на тему «Теоретические и экспериментальные основы создания лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – Технология получения лекарств и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия является законченной научно-

квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**  
Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются сравнительно редким заболеванием – на них приходится 0,5–1,0% от общего числа впервые зарегистрированных опухолей, однако в последние десятилетия отмечается интенсивный рост заболеваемости НЭО. Лечение больных с НЭО заключается не только в ликвидации опухолевого процесса с применением химиотерапевтических лекарственных препаратов, но и в избавлении от комплекса симптомов, обусловленных гиперпродукцией характерных гормонов или пептидов. Стандартная химиотерапия НЭО включает комбинации на основе стрептозотоцина, который в настоящее время в Российской Федерации не зарегистрирован. Аналоги соматостатина, помимо выраженного симптоматического эффекта, оказывают противоопухолевое действие и замедляют рост нейроэндокринных опухолей. Оригинальные аналоги соматостатина на отечественном фармацевтическом рынке отсутствуют.

В федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России разработан лекарственный препарат – производное нитрозометилмочевины Араноза (3-( $\alpha$ -L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина), которая по химической структуре близка к стрептозотоцину. Араноза относится к веществам первого класса опасности по токсичности, для производства таких препаратов необходимо обеспечить безопасные условия для персонала.

Первый оригинальный аналог соматостатина – пентапептид цифетрилин (Woc-Cys(Thp)-Phe-D-Trp-Lys(Z)-Thr-OMe) проявил высокую противоопухолевую активность в экспериментальных исследованиях. Внедрение цифетрилина в медицинскую практику требует проведения комплекса исследований по фармацевтической разработке лекарственного средства.

Вышесказанное обуславливает актуальность создания отечественных лекарственных препаратов различных фармакологических групп для лечения НЭО.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации** Автор принимал личное участие на всех этапах диссертационного исследования, в том числе в выборе научного направления работы, определении цели и задач исследования, обосновании выбора оптимальных путей их решения, планировании и непосредственном выполнении экспериментальных исследований, анализе полученных результатов, формулировке общих выводов, внедрении результатов исследований, подготовке научных публикаций и докладов, а также рукописи диссертации и автореферата.
- **Степень достоверности результатов проведенных исследований** Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, применением адекватных методических подходов, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным задачам. В работе проанализирован достаточный объем литературных источников отечественных и зарубежных авторов. Возможность применения разработанных методик подтверждена их валидацией. Метрологическое обеспечение лабораторного оборудования подтверждено квалификацией соответствующего уровня. Результаты экспериментальных исследований статистически обработаны в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания и сопоставлены с данными научной литературы.
- **Научная новизна результатов проведенных исследований** Теоретически и экспериментально обоснованы критерии создания безопасного производства высокотоксичных противоопухолевых ЛС для парентерального применения на примере производного нитрозометилмочевины аранозы: применение 100% изоляторов

исключает риск выброса препарата в технологическую среду и позволяет создать технологические условия для асептического производства продукта.

Показана возможность трансфера технологии и аналитических методик лекарственного препарата Араноза на промышленное производство. Проведена фармацевтическая разработка аналога соматостатина цифетрилина на разных этапах жизненного цикла в ЛФ таблетки, определены основные параметры технологического процесса и проведена его предварительная валидация. Разработаны целевые профили качества ЛС Араноза и цифетрилин для лечения НЭО, определены критичные показатели качества и их приемлемые значения. Определены и валидированы критические стадии технологических процессов получения Аранозы лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и таблеток цифетрилина 6 мг и установлены критерии приемлемости отдельных стадий технологических процессов. Предложены критерии и параметры качества оригинальных отечественных фармацевтических субстанций и лекарственных форм аранозы и цифетрилина, разработаны и валидированы методики стандартизации АФС араноза и цифетрилин и готовых продуктов. Установлена экспрессия рецепторов к соматостатину в моделях экспериментальных опухолей животных (аденокарциноме молочной железы Ca755 и аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ), подтверждающая адекватность их использования для изучения противоопухолевой активности цифетрилина и других аналогов соматостатина.

Научная новизна работы и приоритеты проведенных исследований подтверждена получением 4 патентов на изобретения РФ (RU2254139 C1 от 20.06.2005; RU2601753 C1 от 10.11.2016; RU2703533 C1 от 21.10.2018 и RU2748989 C1 от 06.08.2020).

- **Практическая значимость проведенных исследований** Разработан инновационный проект реконструкции с техническим перевооружением лаборатории федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Предложенные технологические решения, предусматривающее применение изоляторных технологий на основных стадиях производства позволили успешно провести трансфер технологии и аналитических методик производства лекарственного препарата Араноза и получить его необходимое количество для проведения клинических исследований.

Установлен целевой профиль качества и критичные показатели качества Аранозы, проведен анализ рисков для качества препарата; выявлены и валидированы критические стадии технологического процесса.

Проведена фармацевтическая разработка таблеток цифетрилина: обоснован выбор лекарственной формы и подобран оптимальный состав вспомогательных веществ, разработана технология получения лекарственной формы и проведена предварительная валидация основных стадий технологического процесса. Установлен целевой профиль качества и критичные показатели качества таблеток цифетрилина, оценено влияние отдельных стадий технологического процесса на критичные показатели качества лекарственного средства.

Обоснованы критерии и нормы качества фармацевтических субстанций и лекарственных форм Аранозы и цифетрилина, разработаны и валидированы аналитические методы их стандартизации; изучена стабильность и определены сроки годности.

Показана возможность использования моделей экспериментальных опухолей животных для изучения противоопухолевой активности аналога соматостатина цифетрилина.

На основании экспериментальных данных разработаны проекты нормативной документации (НД, технологические регламенты) и разделы регистрационного досье на ЛС цифетрилин таблетки 6 мг.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени** заключается в том, что в них поставлена и решена научная проблема фармацевтической

разработки оригинальных лекарственных средств различных фармакологических групп для лечения нейроэндокринных опухолей.

Научные работы соискателя развивают и дополняют теоретико-методические положения по исследуемым вопросам. Предложенные автором разработки по заявленной тематике, такие как определение целевого профиля и критичных показателей для качества разрабатываемых лекарственных средств, обоснование подходов к организации производства лекарственных средств для парентерального применения на основе высокотоксичных фармацевтических субстанций, разработка и трансфер технологии и аналитических методик, валидация основных стадий технологического процесса получения лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей и методов их стандартизации определяют перспективы их практического использования в производстве лекарственных средств.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные технологические стадии производства и валидированные методики контроля качества лекарственного препарата Араноза апробированы в Научно-производственном филиале «Наукопрофи» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Обществе с ограниченной ответственностью фирма «ГЛЕС» и Обществе с ограниченной ответственностью «КОМПАНИЯ «ДЕКО».

Основные технологические стадии получения и разработанная нормативная документация по качеству лекарственного средства цифетрилин апробированы в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры фармацевтической технологии и фармакологии



Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: Экспериментальные исследования выполнены с полным соблюдением этических норм работы с экспериментальными животными (Выписка из протокола № 2 заседания Комиссии по биоэтике федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России от 05.02.2021).

- **Научные специальности, которым соответствует диссертация**  
14.04.01 – Технология получения лекарств и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 49 работ, в том числе 28 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (из них 8 статей в зарубежных научных изданиях, индексируемых Scopus, WoS и др.), 4 патента на изобретения Российской Федерации; 16 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России<sup>1</sup> (не менее 10):

1) Оборотова Н.А., Шпрах З.С., Багирова В.Л., Лопатин П.В., Рышкова Н.Е., Полозкова А.П., Орлова О.Л., Краснова М.А., Кикоть Б.С., Игнатьева Е.В., Барышников А.Ю. Разработка инъекционных лекарственных форм цитостатиков с использованием растворимого поливинилпирролидона //

---

<sup>1</sup> С 1 июля 2021 года будут действовать требования, изложенные в п.20 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35. – № 5. – С. 39–43.

2) **Шпрах З.С.** Основные принципы разработки проекта реконструкции с техническим перевооружением и организации производства противоопухолевых лекарственных средств для инъекций в опытно-нарабочей лаборатории ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4. – №3. – С. 14–19.

3) Клочкова Т.И., **Шпрах З.С.** Организация, масштабирование и оптимизация производства лиофилизированных препаратов // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5. – №3. – С. 115–122.

4) Митькина Л.И., **Шпрах З.С.**, Ковалева Е.Л. Лекарственные средства для парентерального применения // Фармация. – 2011. – №1. – С. 3–5.

5) **Шпрах З.С.**, Ярцева И.В., Игнатъева Е.В., Смирнова А.П., Сушинина Л.П., Устинкина С.В., Смирнова Л.И., Будько А.П., Зимакова Н.И. // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48. – №3. – С. 19–22.

6) Санарова Е.В., Ланцова А.В., Михаевич Е.И., **Шпрах З.С.**, Смирнова Л.И., Яворская Н.П., Оборотова Н.А. Перспективность создания лекарственной формы отечественного аналога гипоталамического гормона соматостатина для лечения гормонозависимых опухолей // Биофармацевтический журнал. – 2016. – Т. 8. – №2. – С. 14–19.

7) Вартанян А.А., Барышникова М.А., Бурова О.С., Эктова Л.В., Смирнова Л.И., **Шпрах З.С.** Блокатор васкулогенной мимикрии восстанавливает чувствительность резистентных клеток меланомы к ДНК-алкилирующим агентам // Вестник РОНЦ. – 2016. – Т. 27. – № 2. – С. 165–172.

8) Сапрыкина Н.С., Борисова Л.М., Киселева М.П., Смирнова З.С., Краснов В.П., Левит Г.Л., Мусияк В.В., Барышникова М.А., Бухман В.М., **Шпрах З.С.**, Давыдов М.М. Противоопухолевая активность Ормустина на перевиваемых лейкозах мышей // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 24–31.

9) **Шпрах З.С.**, Игнатъева Е.В., Ярцева И.В., Дмитричева Н.А., Смирнова Л.И. Разработка и валидация методики количественного определения цифетрелина в таблетках // Российский биотерапевтический

журнал. – 2016. – Т. 15. – №3. – С. 55–61.

10) Осипов В.Н., Сушинина Л.П., Устинкина С.В., Смирнова Л.И., **Шпрах З.С.** Цитотоксические аналоги цифетрилина (сообщение I) // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15. – №4. – С.85–88.

11) Борисова Л.М., Киселева М.П., Осипов В.Н., Сушинина Л.П., Устинкина С.В., Смирнова Л.И., **Шпрах З.С.** Цитотоксические аналоги цифетрилина (сообщение II) // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16. – №2. – С. 23–29.

12) **Шпрах З.С.**, Игнатъева Е.В., Ярцева И.В. Разработка и валидация методики количественного определения аранозы в лекарственной форме // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17. – №2. – С. 57–62.

13) Сапрыкина Н.С., Борисова Л.М., Киселева М.П., Краснов В.П., Левит Г.Л., Мусияк В.В., Барышникова М.А., Бухман В.М., **Шпрах З.С.** Противоопухолевая активность ормустина на перевиваемых солидных опухолях мышей. Часть 1. // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 55–60.

14) Коняева О.И., Кульбачевская Н.Ю., Ермакова Н.П., Чалей В.А., Меркулова И.Б., Абрамова Т.В., Бухман В.М., **Шпрах З.С.** Предклиническое токсикологическое изучение аналога гипоталамического гормона цифетрилина // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17. – №2. – С.63–70.

15) **Шпрах З.С.**, Борисова Л.М., Киселева М.П., Смирнова З.С. Доклиническое изучение противоопухолевой активности Цифетрилина на экспериментальных опухолях животных // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82. – № 8. – С.27–31.

16) Игнатъева Е.В., Ярцева И.В., **Шпрах З.С.**, Сасов С.А., Орлова О.Л. Разработка и валидация методики количественного определения димерного макроциклического таннина в лекарственной форме // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9. – №4. – С. 93–98.

17) **Шпрах З.С.** Аналоги соматостатина для лечения нейроэндокринных опухолей. Лекарственные формы и пути введения (обзор)

// Биофармацевтический журнал. – 2020. – Т. 12. – №2. – С. 3–12.

18) Оборотова Н.А., Николаева Л.Л., Король Л.А., Орлова О.Л., **Шпрах З.С.**, Ланцова А.В., Дмитриева М.В., Полозкова А.П., Санарова Е.В. Особенности создания лиофилизированных противоопухолевых препаратов (обзор) // Биофармацевтический журнал. – 2020. – Т. 12. – №3. – С. 3–13.

19) Vartanian A., Baryshnikova M., Burova O., Afanasyeva D., Misyurin V., **Shprakh Z.** Inhibitor of vasculogenic mimicry restores sensitivity of resistant melanoma cells to DNA-damaging agents // *Melanoma Res.* – 2017. – № 1. – P. 8–16.

20) **Shprakh Z.S.**, Orlova O.L., Oborotova N.A., Bunyatyan N.D. Formulation and evaluation of Somatostatin analogue tablets // *International Journal of Applied Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11. – No. 4. – P. 220–223.

21) Орлова О.Л., Николаева Л.Л., Дмитриева М.В., Ланцова А.В., Полозкова А.П., **Шпрах З.С.**, Кульбачевская Н.Ю., Коняева О.И., Оборотова Н.А. Метод солеобразования в технологии получения инъекционных лекарственных форм плохо растворимых противоопухолевых соединений // *Фармация.* – 2019. – Т. 68. – № 4. – С. 17-26.

22) Sanarova E., Lantsova A., Oborotova N., Polozkova A., Dmitrieva M., Orlova O., Nikolaeva L., Borisova L., Shprakh Z. Development of a Liposomal Dosage Form for a New Somatostatin Analogue // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2019. – Vol. 81. – No. 1. – P.146-149.

23) Shprakh Z. Somatostatin analogues for the treatment of neuroendocrine tumours. Dosage forms and routes of administration (review) // *International Journal of Applied Pharmaceutics.* – 2020. – Vol. 12. – No. 2. – P. 6–11.

24) Shprakh Z. Pharmaceutical Development of Nitrosourea Compound for the treatment of Neuroendocrine Tumours // *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* – 2020. – Vol. 10. – No. 4. – P. 466–470.

25) Dmitrieva M., Shprakh Z., Orlova O., Ignatieva E., Lantsova A., Nikolaeva L., Krasnyuk I. Selection of the composition of a liposomal dosage form of a Russian somatostatin analogue with antitumor activity // *International Journal*

of Applied Pharmaceutics. – 2020. –Vol. 12. –No.6.–P. 65–68.

26) **Шпрах З.С.** Гармонизация стандартных терминов, используемых в отечественной и зарубежной фармакопейной практике // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2020. – Т. 10. – №3. – С. 184–191.

27) Shprakh Z., Budko A., Kozin D., Ektova L., Gusev D., Reshetnyk V., Nesterova O. Development and validation of HPLC method for analysis of indolocarbazole derivative LCS-1269 // Pharmacia. – 2021. –Vol. 68. – No. 2. – P.427–431.

28) Shprakh Z. Formulation of Somatostatin Analogue Tablets using Quality by Design Approach // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2021. – Vol. 11. – No. 4. – P. 96–105.

в иных изданиях:

1) Барышников А.Ю., **Шпрах З.С.** Отечественные противоопухолевые препараты // Рациональная фармакотерапия в онкологии: руководство для практикующих врачей / под ред. М.И. Давыдова, В.А. Горбуновой. – М.: Литерра, 2015. – Гл. 21. – С. 95–101.

2) **Шпрах З.С.** Использование изоляторов в производстве противоопухолевых лекарственных средств для инъекций (на примере реконструкции с техническим перевооружением опытно-наработочной лаборатории ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) // Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». – Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4. – №1. – С. 78.

3) **Шпрах З.С.** Основные принципы проектирования производства противоопухолевых лекарственных средств для инъекций (на примере реконструкции с техническим перевооружением опытно-наработочной лаборатории ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) // Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». – Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4. – №1. – С. 78.

4) Митькина Л.И., Ковалева Е.В., **Шпрах З.С.** Стандарты качества на лекарственные средства для парентерального применения // XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. – М. – 2008. – С. 543.

5) Смирнова А.П., Сушинина Л.П., Устинкина С.В., **Шпрах З.С.**, Бутько А.П., Смирнова Л.И., Яворская Н.П., Голубева И.С., Михаевич Е.И., Смирнова З.С. Синтез и противоопухолевая активность цифетрилина при пероральном введении // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». – Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т. 8. – №2. – С. 18.

6) **Шпрах З.С.**, Смирнова Л.И., Смирнова А.П., Сушинина Л.П., Устинкина С.В., Осипов В.Н., Бутько А.П., Дмитричева Н.А., Ярцева И.В. Цифетрелин – разработка проекта ФСП на субстанцию // Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты». – Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9. – №2. – С. 84.

7) Смирнова А.П., Сушинина Л.П., Устинкина С.В., Осипов В.Н., Смирнова Л.И., Бутько А.П., **Шпрах З.С.**, Ярцева И.В., Игнатьева Е.В. Цифетрелин: оптимизация и масштабирование синтеза // Материалы X Всероссийской научной конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты». – Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10. – №1. – С. 57.

8) **Шпрах З.С.** Араноза: результаты доклинических и клинических исследований // Материалы Белорусско-Российской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты». – Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12. – №2. – С. 92.

9) **Шпрах З.С.**, Кодесс М.И., Левит Г.Л., Ежикова М.А., Краснов В.П., Смирнова Л.И. Определение подлинности аналога гипоталамического гормона методом спектроскопии ЯМР // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Противоопухолевая

терапия: от эксперимента к клинике». – Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13. – №1. – С. 140.

10) Ярцева И.В., Игнатъева Е.В., Дмитричева Н.А., **Шпрах З.С.** Валидация методики количественного определения цифетрилина в лекарственной форме // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты». – Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т.14 – №1. – С.150.

11) Мусияк В.В., Ганебных И.Н., Матвеева Т.В., Левит Г.Л., **Шпрах З.С.**, Краснов В.П.. Идентификация продуктов гидролитического разложения нового противоопухолевого препарата Ормустин / В.В. Мусияк,. В книге: XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов в 5 томах. – Уральское отделение Российской академии наук. – 2016. – С. 523.

12) **Шпрах З.С.** Аналог гипоталамического гормона Цифетрилин: доклиническое изучение и первый опыт клинического применения // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи», Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». – 2018. – С. 169.

13) **Шпрах З.С.** Лекарственные средства для лечения нейроэндокринных опухолей. Фармацевтическая разработка на протяжении жизненного цикла // В книге: Гармонизация подходов к фармацевтической разработке. Сборник тезисов Международной научно-практической конференции. РУДН. – 2018. – С. 212–214.

14) Shprakh Z.S. A modern approach to development of antitumor drugs: the case of somatostatin analogue // 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants «MedChem Russia 2019». – 2019. – P. 112.

15) Musiyak V.V., Pervova M.G., Ganebnykh I.N., Shprakh Z.S., Krasnov V.P. Features of Hydrolytic Decomposition of Antitumor Agents Lysomustine and Ormustine // 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants «MedChem Russia 2019» – 2019. – P. 80.

16) Shprakh Z. Somatostatin analogue: One substance and two formulations // 22nd International Conference and Exhibition on Pharmaceutical Formulations // J Formul Sci Bioavailab. – 2019. – Vol. 3 – P. 48.

17) Shprakh Z., Delektorskaya V., Kubasova I., Kiseleva M., Kovalenko S. New somatostatin analogue interacts with receptors of experimental tumour models // FEBSOpenBIO. – 2021. – Vol.11. – No. S1. – P. 216.

Патенты на изобретения Российской Федерации:

1) Средство, обладающее противоопухолевым действием / Л.И. Смирнова, С.В. Устинкина, О.Л. Орлова, Н.А. Оборотова, З.С. Смирнова, И.Ю. Кубасова, **З.С. Шпрах**. Патент на изобретение RU 2254139 C1. 20.06.2005.

2) Способ получения N<sup>δ</sup>-нитрозо-N<sup>δ</sup>-[(2-хлорэтил)карбомоил]-L-орнитина / В.П. Краснов, Г.Л. Левит, В.В. Мусияк, Т.В. Матвеева, А.А. Тумашов, **З.С. Шпрах**, В.Н. Чарушин. Патент на изобретение RU 2601753 C1. 10.11.2016.

3) Средство для лечения гормонозависимых опухолей и способ его получения / М.В. Дмитриева, Е.В. Санарова, Л.И. Смирнова, Н.А. Оборотова, А.П. Полозкова, О.Л. Орлова, **З.С. Шпрах**, С.В. Устинкина, А.В. Ланцова, Л.М. Борисова, М.П. Киселева, Л.Л. Николаева, Н.Ю. Кульбачевская, О.И. Коняева, Д.В. Гусев. Патент на изобретение RU 2703533 C1. 21.10.2018.

4) Противоопухолевое лекарственное средство для перорального применения / А.П. Полозкова, О.Л. Орлова, Л.И. Смирнова, С.В. Устинкина, **З.С. Шпрах**, Е.В. Игнатъева, Л.М. Борисова, М.П. Киселева, М.В. Дмитриева, Л.Л. Николаева, А.В. Ланцова, И.С. Голубева, Н.А. Оборотова, Е.В. Санарова, Н.Ю. Кульбачевская, Н.П. Ермакова, Д.В. Гусев, В.С. Косоруков. Патент на изобретение RU 2748989 C1. 06.08.2020.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты»



(Москва, 2005, 2010, 2011; Минск, 2013; Москва, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018; Екатеринбург, 2019);

2) Съездах онкологов и радиологов России и стран СНГ (Минск, 2016; Сочи, 2018);

3) XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016);

4) Международной научно-практической конференции «Молекулы и системы для диагностики и адресной терапии» (Томск, 2017);

5) IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2018);

6) I Международной (II Всероссийской) конференции «Реальный путь от научных разработок до лекарственных средств» (Москва, 2018);

7) международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, 2018);

8) IV Всероссийской Конференции по молекулярной онкологии (Москва, 2018);

9) 22<sup>nd</sup> International Conference and Exhibition on Pharmaceutical Formulations (Barcelona, Spain, 2018);

10) 4-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием МедХим-Россия (Екатеринбург, 2019);

11) The 45<sup>th</sup> FEBS Congress (Ljubljana, Slovenia, 2021);

12) Международном форуме «Инновационная онкология» (Москва, 2021) и др.

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Шпрах З.С. «Теоретические и экспериментальные основы создания лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – Технология получения лекарств и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Заключение принято на заседании учебно-методической межкафедральной конференции кафедр: фармацевтической технологии и фармакологии, промышленной фармации Института профессионального образования, фармации Института фармации имени А.П. Нелюбина, Центра фармацевтических технологий МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), лабораторий: разработки лекарственных средств, химико-фармацевтического анализа, химического синтеза, экспериментальной химиотерапии, экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Института фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств и Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России и кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

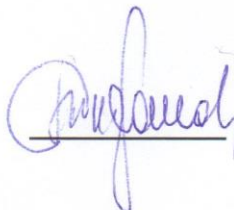
«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава  
России.

Присутствовало на заседании 29 чел.

Результаты голосования: «за» – 29 чел., «против» – нет, «воздержалось»  
– нет, протокол № 10 от 9 декабря 2021 г.

**Председательствующий на заседании**

Доктор фармацевтических наук, профессор  
кафедры фармацевтической технологии и  
фармакологии Института профессионального  
образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)



М.М. Саповский