

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.068.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «24» декабря 2019 г., № 149

О присуждении Власову Сергею Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Синтез и контроль качества системы доставки доксорубицина на основе микрочастиц Fe(0)» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «22» октября 2019 года (протокол заседания № 138) диссертационным советом Д 208.068.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, утвержденный приказом №753/нк от 12.07.2017 года.

Соискатель, Власов Сергей Сергеевич, 1992 года рождения.

В 2015 году окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 060108 фармация.

В период подготовки диссертации соискатель, Власов Сергей Сергеевич, обучался в очной аспирантуре федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ФГАОУ ВО НИ ТПУ) в исследовательской школе химических и биомедицинских технологий по специальности 18.06.01 – Химическая технология с 01.09.2015 по 31.08.2019 г.

В период с 24.05.2019 по 23.11.2019 г. был прикреплен к федеральному государственному бюджетному образовательному учреждению высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) для сдачи кандидатских экзаменов по направлению подготовки 33.06.01 Фармация; научная специальность 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

В период подготовки диссертации работал в ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в центральной научно-исследовательской лаборатории в должности лаборанта-исследователя (октябрь 2015 – сентябрь 2016), лаборанта (сентябрь 2016 – февраль 2018); в центре внедрения технологий центральной научно-исследовательской лаборатории в должности лаборанта (февраль 2018 – по настоящее время), технologа (январь 2018 – по настоящее время).

Диссертация выполнена в ФГАОУ ВО НИ ТПУ в исследовательской школе химических и биомедицинских технологий.

Научный руководитель – Белоусов Михаил Валерьевич, доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия; 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология), доцент, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, кафедра фармацевтического анализа, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Катаев Валерий Алексеевич – доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, институт дополнительного профессионального образования, кафедра фармации, заведующий кафедрой;

2. Карпенко Юлия Николаевна – кандидат фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, кафедра токсикологической химии, доцент кафедры дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России), г. Пятигорск, в своём положительном отзыве, подписанном Лазаряном Джоном Седраковичем, доктором фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессором, заведующим кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, указала, что диссертационная работа Власова Сергея Сергеевича «Синтез и контроль качества системы доставки доксорубицина на основе микрочастиц Fe(0)» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой поставлена и решена важная научно-практическая задача, заключающаяся в создании экологичного и экономичного способа синтеза носителя лекарственных средств для терапии и диагностики онкозаболеваний.

По актуальности, научной новизне, уровню и объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (с учетом изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Власов Сергей Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России «22» ноября 2019 г., протокол № 6. На заседании присутствовало 18 человек, решение принято единогласно.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, из них 3 работы в рецензируемых научных изданиях и 1 патент Российской Федерации. Общий объем составляет 4,19 печатных листа. Авторский вклад – 76 %. Опубликованные печатные работы отображают основное содержание диссертации, в них представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые работы по теме диссертационного исследования:

1. Валидация методики количественного определения гексафторида серы в новом контрастном препарате методом газовой хроматографии / С.В. Кривошеков, М.С. Ларькина, С.С. Власов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – № 3(51). – С. 41-44.

2. Изучение кинетики высвобождения доксорубицина под воздействием ультразвукового излучения при различных значениях рН из носителя на основе микрочастиц Fe(0) / С.С. Власов, А. Ди Мартино,

М.С. Юсубов [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2019. – №5. – С. 15-19.

3. Оценка влияния параметров синтеза на размер магнитных микрочастиц Fe(0) / С.С. Власов, М.С. Юсубов, С.В. Кривошеков [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – №1(79). – С. 53-59.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Профессора института биохимической технологии и нанотехнологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва, доктора фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцента Мараховой Анны Игоревны. Отзыв положительный. Вопросы: 1. Чем обусловлен выбор размера разработанного носителя Fe-CS? 2. Какова погрешность методики определения размеров частиц методом лазерной дифракции?

2. Профессора кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, доктора фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцента Дианова Валерия Михайловича. Отзыв положительный, без замечаний.

3. Профессора кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, доктора фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия) Терентьевой Светланы Владимировны. Отзыв положительный. Вопросы и замечания: 1. В ходе изучения влияния ультразвука на степень высвобождения доксорубицина из конъюгата Fe-CS-ДОКС автором использовалось УЗ-излучение низкой частоты, однако в

тексте автореферата не указываются значения интенсивности и частоты излучения. Проводилось ли исследование влияния данных характеристик ультразвука на степень высвобождения доксорубицина из конъюгата? 2. Имеет ли полученная структура тропность именно к патологическим клеткам?

4. Директора научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга – структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, доктора медицинских наук (14.00.16 – патологическая физиология; 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология), члена-корреспондента РАН, профессора Жданова Вадима Вадимовича. Отзыв положительный. Вопрос: Проводилось ли исследование цитотоксичности разработанного носителя Fe-CS?

5. Профессора кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, доктора фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия) Шорманова Владимира Камбулатовича. Отзыв положительный. Вопрос: Проводилось ли сравнение эффективности и токсических характеристик предлагаемой лекарственной формы с известными формами целенаправленной доставки доксорубицина, например, на основе клеточных носителей?

6. Доцента кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, кандидата фармацевтических наук (15.00.02

– фармацевтическая химия и фармакогнозия) Нестеровой Аллы Владимировны. Отзыв положительный, без замечаний.

Полученные отзывы на автореферат положительные, содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. В отзывах отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалифицированном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью, своими достижениями в данной отрасли науки; наличием публикаций в соответствующей сфере исследований; способностью определить научную и практическую ценность диссертации Власова Сергея Сергеевича.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана методика однореакторного синтеза носителя на основе микрочастиц Fe(0) с мономодальным распределением и возможностью контроля размеров;

предложен алгоритм подготовки проб для количественного определения железа методом гравиметрии, натрия трифосфата методом спектрофотометрии, а также доксорубицина, бензойной кислоты и хитозана методом ВЭЖХ-УФ в разработанном конъюгате, при совместном присутствии всех компонентов;

доказана контрастирующая активность разработанного носителя Fe-CS в МРТ исследовании, а также высокая чувствительность конъюгата Fe-CS-ДОКС к ультразвуковому излучению низкой частоты и различным значениям pH;

валидирована ВЭЖХ методика количественного определения доксорубицина, хитозана и бензойной кислоты в образцах лекарственного средства на основе конъюгата Fe-CS-ДОКС.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:
установлены закономерности получения микрочастиц Fe(0), которые могут быть использованы для создания терапевтических систем доставки химиотерапевтических агентов, а также средств для транскатетерной артериальной хемоэмболизации.

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)
использован комплекс современных технологических, химических, физико-химических, диагностических и статистических методов исследования, которые позволили обосновать предложенную методику синтеза и контроля качества конъюгата Fe-CS-ДОКС, а также подтвердить возможность его применения в терапии онкозаболеваний;

изучено влияние параметров синтеза микрочастиц железа Fe-COOH на их размер, а также параметров синтеза конъюгата Fe-CS-ДОКС на емкость загрузки доксорубицина;

предложены оптимальные условия синтеза микрочастиц Fe-COOH и носителя Fe-CS, а также однореакторная методика синтеза конъюгата Fe-CS-ДОКС;

доказана перспективность использования конъюгата Fe-CS-ДОКС в качестве системы для терапии и диагностики онкозаболеваний;

проведена модернизация методики количественного определения фосфора, которая заключается в определении оптимальных параметров гидролиза натрия трифосфата, а также ВЭЖХ методики количественного определения доксорубицина, хитозана и бензойной кислоты в условиях совместного присутствия.

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

разработаны и внедрены:

- новая система доставки доксорубицина на основе микрочастиц Fe(0) для терапии и диагностики злокачественных новообразований;
- проект нормативной документации на лекарственную форму «Конъюгат Fe-CS-ДОКС» для внутривенного введения;
- методика количественного определения натрия трифосфата в конъюгате, внедренная в учебный процесс аспирантов кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- методика количественного определения доксорубицина, хитозана и бензойной кислоты при их совместном присутствии в конъюгате Fe-CS-ДОКС, внедренная в учебный процесс кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

определенны:

- компонентный состав конъюгата, обеспечивающий его контрастные свойства, а также высокую чувствительность к внешним и внутренним стимулирующим воздействиям;
- показатели качества лекарственной формы «Конъюгат Fe-CS-ДОКС» в процессе его стандартизации.

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в учебном процессе образовательных учреждений фармацевтического профиля.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовано сертифицированное и поверенное оборудование, использованы фармакопейные и

модифицированные автором методики, проведена валидация аналитических методик, результаты исследования статистически обработаны и воспроизведимы в различных условиях;

теория исследования согласуется с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации;

идея базируется на анализе и обобщении научных данных, полученных в исследованиях отечественных и зарубежных ученых;

использованы данные по разработке терапевтических систем доставки, проведению синтезаnano- и микрочастиц ноль-валентного железа, а также количественному определению компонентов, входящих в состав разработанного коньюгата;

установлено отсутствие совпадений авторского результата решения научной задачи с результатами, представленными в других научных источниках;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Полученные соискателем результаты с использованием современных методов исследований, сбора и обработки информации, дополняют новыми результатами и данными изучаемый вопрос.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор принимал непосредственное участие в планировании, получении экспериментальных данных, их обработке и систематизации, обобщении и обсуждении результатов диссертационной работы, а также написании текста диссертационной работы и всех опубликованных работ по тематике исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами; содержит новые научные данные, что свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

Диссертация Власова Сергея Сергеевича соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, является

законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по разработке новой терапевтической системы доставки, с целью повышения качества терапии и диагностики онкозаболеваний, а также расширения ассортимента противоопухолевых препаратов.

На заседании «24» декабря 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Власову Сергею Сергеевичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета

доктор химических наук, профессор

Гейн Владимир Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

«24» декабря 2019 г.

