

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.021 ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ  
ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 25.05.2023 г., протокол № 1/з.

О присуждении Казымовой Илахи Вагиф кызы, гражданке Азербайджана, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Стандартизация и контроль качества лекарственных средств разной степени дисперсности методами статического и динамического рассеяния света» представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 9 марта 2023 г., протокол № 1/пз, диссертационным советом ПДС 0300.021 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумба» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (РУДН) (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; приказ Проректора от 22 сентября 2022 года № 520).

Соискатель Казымова Илаха Вагиф кызы 1996 года рождения, в 2020 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский Университет дружбы народов имени Патриса Лумумба» по специальности «Химия».

В период подготовки диссертации являлась сотрудником (ассистентом) кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН, где и работает по настоящее время.

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Успенская Елена Валерьевна**, доктор фармацевтических наук, профессор, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН.

**Официальные оппоненты:**

**1. Сливкин Алексей Иванович**, гражданин Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.02-Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

**2. Мельникова Нина Борисовна**, гражданка Российской Федерации, доктор химических наук (02.00.11 – коллоидная химия), профессор, профессор кафедры аналитической и медицинской химии, химического факультета Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Все официальные оппоненты дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» Минздрава России) в своем положительном отзыве, составленном Шормановым Владимиром Камбулатовичем, доктором фармацевтических наук, профессором (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия),

профессором кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, и утвержденном проректором по научно-исследовательской работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» Минздрава России), доктором медицинских наук, профессором Липатовым Вячеславом Александровичем, указала, что диссертация Казымовой Илахи Вагиф кызы является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по стандартизации и контролю качества лекарственных средств разной степени дисперсности методами статического и динамического рассеяния света, что имеет важнейшее практическое значение.

В заключении отзыва ведущей организации указано, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Казымова Илаха Вагиф кызы, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, среди которых 9 статей в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (Scopus, WoS и CAS), 2 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК, а также 6 тезисов докладов конференций. Общий объем публикаций 3,95 п.л. Авторский вклад 75%.

Наиболее значимые публикации:

1. Second-Order Scattering Quenching in Fluorescence Spectra of Natural Humates as a Tracer of Formation Stable Supramolecular System for the Delivery of Poorly Soluble Antiviral Drugs on the Example of Mangiferin and Favipiravir/ M.A. Morozova, T.V. Tumasov, I.V. Kazimova, T.V. Maximova, E.V. Uspenskaya, A.V. Syroeshkin// *Pharmaceutics* (Q1). 2022. 14, 767. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040767>.
2. Uspenskaya EV, Syroeshkin AV, Pleteneva TV, Kazimova IV, Grebennikova TV, Fedyakina IT, Lebedeva VV, Latshev OE, Eliseeva OV, Larichev VF, Garaev TM, Maximova TV, Morozova MA, Hanh PM. Nanodispersions of Polyelectrolytes Based on Humic Substances: Isolation, Physico-Chemical Characterization and Evaluation of Biological Activity. *Pharmaceutics* (Q1). 2021 Nov 18;13(11):1954 <https://doi.org/10.3390/pharm>
3. Evaluation of poorly soluble drugs' dissolution rate by laser scattering in different water isotopologues/ E.V. Uspenskaya, T.V Pleteneva, I.V. Kazimova, A.V Syroeshkin// *Molecules* (Q1). 2021. 26, 601. <https://doi.org/10.3390/molecules26030601>

В указанных работах в полном объеме изложены ключевые результаты и основные положения диссертационного исследования, имеющие важное научно-практическое значение для стандартизации и контролю качества лекарственных средств разной степени дисперсности методами статического и динамического рассеяния света. Представленные работы опубликованы в ведущем международном рецензируемом научном издании по вопросам фармацевтической химии, в индексируемом в международной базе данных Scopus журнале Q1.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

– от **Дьяковой Нины Алексеевны**, доктора фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцента, доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет». Отзыв положительный.

– от **Балабаньяна Вадима Юрьевича**, доктора фармацевтических наук (14.03.06 – фармакологии, клинической фармакологии), доцента, ведущего научного сотрудника лаборатории трансляционной медицины факультета фундаментальной медицины

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова». Отзыв положительный.

– от **Жуковой Ольги Вячеславовны**, доктора фармацевтических наук, доцента, заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет ". Отзыв положительный.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации:

1. Разработка и валидация экспрессной методики выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов из корней девясила высокого / Дьякова Н.А., Гапонов С.П., **Сливкин А.И.** // Химия растительного сырья. – 2021. - № 11. – С. 63-70.
2. Растворовая электронная микроскопия в анализе рода *Persicaria* Mill Гудкова А.А., Чистякова А.С., Синецкая Д.А., **Сливкин А.И.**, Болгов А.С., Болгова М.А. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т. 11. № 1. С. 99-105.
3. Разработка методики определения танина и галловой кислоты при совместном присутствии в лекарственном растительном сырье / Тринеева О. В., **Сливкин А. И.** // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53. – №. 4. – С. 58-64.
4. Изучение подлинности растительного сырья методом петлюлярной анатомии на примере некоторых видов рода *Persicaria* Mill / Гудкова, А. А., Агафонов, В. А., Негроров, В. В., Щепилова, О. Н., Чистякова, А. С., Сорокина, А. А., **Сливкин, А. И.** // Биофармацевтический журнал. – 2020. – Т. 12. – №. 6. – С. 75-80.
5. Биометрические подходы к исследованию свойств лекарственных веществ. **Мельникова Н.Б.**, Соловьева О.Н., Кочетков Е.Н. Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. 2019. Т. 62. № 10. С. 4-29.
6. Производные Бетулина. Биологическая активность и повышение растворимости. Воробьева О.А., Малыгина Д.С., Грубова Е.В., **Мельникова Н.Б.** Химия растительного сырья. 2019. № 4. С. 407-430.
7. Физико-химические свойства наночастиц оксида цинка, модифицированных дифосфатом бетулина. Балакирева А.А., Пантелеев Д.А., Малыгина Д.С., Орехов Д.В., Спицкая И.В., **Мельникова Н.Б.** Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022. Т. 25. № 3. С. 3-9.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» Минздрава России) является крупным научным центром, сотрудники которого активно занимаются проблематикой, соответствующей теме диссертационной работы Казымовой Илахи Вагиф кызы, что подтверждается их научными публикациями:

1. Propofol: use, toxicology and assay features. / Chernova AP, Shormanov VK, Davydkina AE. // *Sud Med Ekspert.* – 2022. -65(5). – P. 46-51.
2. Amlodipine assay conditions and stability in biological material. / Kvachakhia LL, Shormanov VK. // *Sud Med Ekspert.* – 2022. - 65(4). – P. 46-50.
3. Study of the stability of 2-methoxy-4-(2-propenyl) hydroxybenzene in biological material. / Shormanov VK, Chernova AP, Elizarova MK // *Sud Med Ekspert.* – 2022. - 65(3). – P. 33-38.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: – Разработаны новые подходы к стандартизации и контролю дисперсности фармацевтических объектов различного происхождения и назначения: синтетических ЛС, БАВ природного происхождения и иммунобиологических ЛПИ, основанные на получении и анализе результатов определения индикатрисы лазерного рассеяния на дисперсных неоднородных объектах



микронного уровня (метод LALLS) и флуктуации интенсивности рассеянного лазерного света на частицах нанодиапазона (метод DLS).

- Разработана аналитическая методика определения константы скорости растворения моксифлоксацина гидрохлорида  $Mxf\ HCl$  в воде по данным LALLS метода:  $k=0,058\pm 0,003\ c^{-1}$ ; доказана прецизионность разработанной методики в условиях повторяемости и внутрилабораторной воспроизводимости (при  $P=95\%$ ); определена линейность и аналитическая область. Достоверности полученных результатов и пригодности АМ по оценена по параметрам: коэффициент вариации  $RSD<10\%$ , относительная ошибка среднего  $\varepsilon=4\%$ .

- Исследовано явление *нормального* кинетического изотопного эффекта (КИЭ) по растворителю методом LALLS:  $kH/kD=3,5$ . Установление данного факта может служить в качестве основы для оригинального способа модификации солюбилизационных характеристик водных растворов малорастворимых лекарственных веществ.

- Разработаны подходы к стандартизации и контролю качества полиэлектролитов природного происхождения (гуминовых веществ и фульвокислот), включающие: определение сухого остатка –  $7,34\cdot 10^{-2}$  г/мл и  $3,36\cdot 10^{-3}$  г/мл в образцах экстрактов ГВ и ФК соответственно; анализ морфологии, гранулометрического распределения и результатов сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) частиц в высушенных образцах; оценку размера, распределения по размерам и  $\zeta$ -потенциала частиц ГК и ФК по данным метода DLS; определение элементного состава в остатке после высушивания ГК и ФК, а также качественный анализ методами ИК-Фурье, УФ-СФ и спектрофлуориметрии.

- Обоснована необходимость применения DLS-метода в контроле дисперсности и электрокинетической стабильности м-РНК и ДНК-содержащих вакцин для человека и животных. Нами показано, что профилактическая «химерная» м-РНК вакцина против SARS-CoV-2 у человека (производство РФ) представляет собой нановакцину с размерами частиц вектора-аденовируса 100 нм (вектор 1) и 140 нм (вектор 2). Анализ тестового образца профилактической вакцины с вирусоподобными частицами содержит устойчивые ( $\xi = -69$  mV), монодисперсные частицы ( $PDI=0,26$ ) с гидродинамическим размером 349 нм. Данный факт может, предположительно, определять преимущество VLP-вакцины в условиях развития иммуногенности/реактогенности. ИБЛП для животных представляют собой ДНК-вакцины с микронными размерами устойчивых инактивированных микробных частиц.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: разработан шаблон, состоящий из новых положений и этапов контроля качества и стандартизации ЛС и БАВ разной природы; в выявлении эффекта в водных растворах, основанного на различиях в скорости растворения одного и того вещества в зависимости от изотопии воды; в обосновании необходимости контроля наночастиц в ИБЛП с целью определения их иммуногенности/реактогенности, в также в внедрении методик в лабораторный практикум учебного процесса кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумба». Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- для экспериментальных работ использовалось современное высокотехнологичное оборудование для осуществления физико-химического анализа исследуемых образцов;

- все полученные результаты обработаны с использованием ПО соответствующего оборудования, а также методами статистического анализа;

- теория построена на анализе данных отечественной и зарубежной научной литературы и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии и в последовательном выполнении всех этапов диссертационной работы. Соискателем самостоятельно выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблематике, поставлены цель и задачи работы, выбраны оптимальные методические подходы. Соискателем проведена работа с образцами, образцы охарактеризованы с помощью

нескольких методов для сличения результатов, проведена статистическая обработка полученных данных, анализ и интерпретация. Соискателем подготовлены к публикации основные результаты диссертационного исследования, сформулированы основные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором фармацевтических наук, профессором, заведующей кафедрой химии института фармации им. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Ольгой Владимировной Нестеровой; доктором биологических наук, профессором, профессором кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Сергеем Павловичем Сяткиным; доктором фармацевтических наук, профессором, заведующим кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Алексеем Ивановичем Сливкиным.

На заседании 25 мая 2023 года диссертационный совет ПДС 0300.021 принял решение присудить Казымовой Илахи Вагиф кызы ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 9 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 9 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 9, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председательствующий на заседании

 А.В. Сыроешкин

Ученый секретарь ПДС 0300.021

 М.А. Морозова

Дата заседания - 25 мая 2023

