

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

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 25.05.2023 г., протокол № 2/з.

О присуждении Марухленко Алле, гражданке Украины, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Токсикометрические, стерические и термодинамические дескрипторы координационных соединений цинка в прогнозировании их биологической активности» по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в виде рукописи принята к защите 20 апреля 2023 г., протокол № 2/пз, диссертационным советом ПДС 0300.021 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 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 Марухленко Алла 1998 года рождения, в 2020 году с отличием окончила Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по специальности «Фармация».

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:

Морозова Мария Андреевна, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН.

Официальные оппоненты:

1. **Сяткин Сергей Павлович**, гражданин Российской Федерации, доктор биологических наук (03.00.04 – биохимия), профессор, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».
2. **Гармонов Сергей Юрьевич**, гражданин Российской Федерации, доктор химических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Все официальные оппоненты дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном Абдуллиной Светланой

Геннадиевской, доктором фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцентом, профессором Института фармации, и утвержденном проректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, профессором Абдулганиевой Дианой Ильдаровной, указала, что диссертация Марухленко Аллы является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке комбинированного подхода для прогнозирования биологической активности и оценки физико-химических свойств координационных соединений цинка на основе взаимосвязи между показателями токсичности, стерическими и термодинамическими дескрипторами молекулы, имеющей важное значение для стадий доклинических исследований при разработке лекарственных препаратов.

В заключение отзыва ведущей организации указано, что диссертационная работа соответствует требованиям п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол №12, а ее автор, Марухленко Алла, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 6 работ, из них 5 работ в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах цитирования «Scopus» и «Web of Science», 1 работа, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных «Перечнем РУДН». Общий объем публикаций 9,70 п.л. Авторский вклад 75%.

Наиболее значимые публикации:

1. **Марухленко, А.В.** Разработка и валидация методики количественного определения цинка в его хелатных комплексах с использованием энергодисперсионной рентгенофлуоресцентной спектроскопии / **А.В. Марухленко**, Т.В. Максимова, Т.В. Плетенева, М.А. Морозова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10. – N 4. – С. 154-161.

2. **Marukhlenko, A.V.** Chelation of Zinc with Biogenic Amino Acids: Description of Properties Using Balaban Index, Assessment of Biological Activity on Spirostomum Ambiguum Cellular Biosensor, Influence on Biofilms and Direct Antibacterial Action / **A.V. Marukhlenko**, M.A. Morozova, A.M.J. Mbarga, N.V. Antipova, A.V. Syroeshkin, I.V. Podoprigora, T.V. Maksimova // *Pharmaceuticals*. – 2022. – V. 15. – N 8. – 979.

3. **Marukhlenko, A.V.** Comparative Analysis of Physical and Chemical Properties of Differently Obtained Zn—Methionine Chelate with Proved Antibiofilm Properties (Part II) / **A.V. Marukhlenko**, V.N. Tumasov, L.A. Butusov, G.A. Shandryuk, M.A. Morozova // *Pharmaceutics*. – 2023. – V. 15. – N 2. – 590.

В указанных работах в полном объеме изложены ключевые результаты и основные положения диссертационного исследования, имеющие важное научно-практическое значение для прогнозирования биологической активности хелатных комплексов лекарственных соединений с ионами цинка, а также оценки их содержания методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии. Представленные работы опубликованы в ведущих международных рецензируемых научных изданиях по вопросам фармацевтической химии, в индексируемых в международной базе данных Scopus журналах Q1 и Q3.

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

– от **Джимака Степана Сергеевича**, доктора физико-математических наук (1.3.8. Физика конденсированного состояния), доцента, доцента кафедры радиофизики и нанотехнологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет». Отзыв положительный.

– от **Гараева Тимура Мансуровича**, кандидата биологических наук (03.01.03 – молекулярная биология), ведущего научного сотрудника лаборатории молекулярной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный.

– от **Скрипникова Александра Юрьевича**, кандидата биологических наук (03.02.03 – микробиология), доцента, доцента кафедры биоорганической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». Отзыв положительный.

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

1. Неборак, Е.В. Исследование антипролиферативной активности комплексных соединения меди (II) с анилиновыми лигандами / Е.В. Неборак, Н.А. Шевкун, **С.П. Сяткин**, М.В. Плосконос, А. Хиляль, С.В. Кутяков, Р.И. Сокуев // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – Т. 2. – N 4. – С. 13-18. – DOI 10.17021/2021.2.4.13.18.

2. **Syatkin, S.P.** The investigation of structure–activity relationship of polyamine-targeted synthetic compounds from different chemical groups / **S.P. Syatkin**, E.V. Neborak, E.G. Kravtsov, M.L. Blagonravov, A.I. Khlebnikov, M.V. Komarova, N.A. Shevkun, E. Agostinelli // Amino Acids. – 2020. – V. 52. – N 2. – P. 199-211. – DOI 10.1007/s00726-019-02778-3.

3. Корзун И.А., Неборак Е.В., **Сяткин С.П.**, Сунграпова К.Ю., Хиляль Абдулла, Ибрагимова А.М. Роль полиаминов в поддержании гомеостаза белой жировой ткани // Здоровье и образование в XXI веке. - 2020. -Т.22 - №1- С.93-100.

4. **Сяткин С.П.**, Корзун И.А., Неборак Е.В., Сунграпова К.Ю., Хиляль Абдулла, Ибрагимова А.М. РОЛЬ ПОЛИАМИНОВ В β -КЛЕТКАХ И ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА // Здоровье и образование в XXI веке. - 2020. -Т.22 - №1- С.47-54.

5. Yakupova, Z. Solidified floating organic drop microextraction procedure based on deep eutectic solvent for the determination of melatonin in pharmaceuticals and dietary supplements / Z. Yakupova, A. Yakubenko, P. Bogdanova, P. Godunov, C. Vakh, **S. Garmonov**, A. Bulatov // Microchemical Journal. – 2023. – V.187. – P. 108373. – <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108373>

6. Якупова, З.Р. Разработка и валидация методики количественного определения тилмикозина фосфата в лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-УФ / З.Р. Якупова, **С.Ю. Гармонов**, Н.Н. Насибов, И.М. Исламгалиева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2022. – Т. 37. – № 3. – С.25-32. – DOI: 10.34907/JPQAI.2022.55.17.004

7. Bakeeva, R.F. Determination of Amine-Containing Drugs in Micellar Matrices by Spectrophotometry Using Box–Behnken Plans / R.F. Bakeeva, **S.Y. Garmonov**, O.E. Vakhitova, V.F. Sopin // Journal of Analytical Chemistry. – 2022. – Vol. 77, No. 6. – P. 688-697. – DOI 10.1134/S106193482206003X.

8. **Garmonov S.** Assessment of genetic determinism of drug metabolism : monograph / S. Garmonov, L. Nugbienyo. – Kazan : KNRTU Press, 2022. – 120 p.

9. Якупова, З.Р. Микроэкстракционное выделение 17- β -эстрадиола из лекарственных препаратов для последующего ВЭЖХ-УФ-определения / З.Р. Якупова, С.А. Лебединец, К.С. Вах, **С.Ю. Гармонов**, А.В. Булатов // Журнал аналитической химии. – 2022. – Т. 77. – N 3. – С. 263-268. – DOI 10.31857/S0044450222010169.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации является крупным научным центром, сотрудники которого активно занимаются проблематикой,

соответствующей теме диссертационной работы Марухленко Аллы, что подтверждается их научными публикациями:

1. Куприянова, О.В. Разработка и валидация методики количественного определения действующего вещества в субстанции фенилсалицилата методом газожидкостной хроматографии / О.В. Куприянова, В.А. Милуков, В.А. Шевырин, Р.Г. Садыкова, Р.И. Мустафин // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54. – N 1. – С. 43-48. – DOI 10.30906/0023-1134-2020-54-1-43-48.

2. Абдуллина, С.Г. Разработка методики определения воды методом кулонометрического титрования по Фишеру в фармацевтических субстанциях группы фторхинолонов / С.Г. Абдуллина, Е.А. Серебрянникова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т. 24. – N 6. – С. 17-22. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-6-17-22.

3. Абдуллина, С.Г. Валидация кулонометрической методики определения воды в субстанции розувастатина / С.Г. Абдуллина, Е.А. Калинин, И.К. Тухбатуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15. – N 5(89). – С. 65-68.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– разработан комбинированный подход для прогнозирования биологической активности и оценки физико-химических свойств координационных соединений цинка на основе взаимосвязи между показателями токсичности ($^{obs}E_a$), стерическими (J) и термодинамическими (logP) дескрипторами молекулы;

– адаптирован существующий алгоритм расчета топологического индекса Балабана для координационных соединений, а также оценена корректность его применения при описании структуры и прогнозировании физико-химических и биологических свойств хелатных соединений цинка с аминокислотами;

– проведен ККСА-анализ хелатных соединений цинка с аминокислотами с последующим выделением перспективной субстанции (метионината-цинка), обладающей способностью ингибировать формирование биопленок в стандартной тест-культуре с *E.coli*;

– продемонстрировано отсутствие прямой антибактериальной активности метионината цинка в отношении стандартных тест-культур бактерий (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и *Escherichia coli* ATCC 25922), однако выявлено его влияние на формирование биопленок в культуре патогенных штаммов (*Staphylococcus aureus* 1449, *Staphylococcus simulans* 5882, *Escherichia coli* M17, *Streptococcus agalactiae* 3984, *Enterococcus cloacae* 6392, *Acinetobacter baumannii* 5841);

– методами ИК-спектроскопии и рентгеновской дифракции доказана структурная схожесть полученных хелатных комплексов цинка с метионином ($Zn(Met)_2$ и $Zn(Met)_2SO_4$); по данным эндотермических фазовых переходов при 320 К установлена их полимерная природа, а также показано формирование оптически активных цинксодержащих наночастиц в водных растворах обеих субстанций;

– разработана и валидирована методика количественного определения цинка в составе его хелатного комплекса с метионином методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- показано, комплексный подход для прогнозирования биологической активности координационных соединений металлов на основе ККСА-анализа и биотестирования с использованием клеточного биосенсора позволяет успешно имитировать стадии доклинических исследований при разработке лекарственных препаратов;

- предложенный в диссертации комбинированный метод позволил выявить отсутствие антибактериального действия метионината цинка при его использовании в качестве цинксодержащей биологически активной добавки;

- продемонстрирована способность метионината цинка ингибировать формирование биопленок в

культуре клеток патогенных штаммов, что допускает использование препарата в превентивных целях.

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

- разработанная и валидированная методика определения содержания цинка в метионинате цинка методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии может быть использована как в учебном и научном процессе кафедры фармацевтической и токсикологической химии, так и в практике работы контрольно-аналитических лабораторий.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- для экспериментальных работ использовалось поверенное современное высокотехнологичное оборудование для проведения физико-химического анализа исследуемых субстанций;

- при проведении микробиологических экспериментов были применены стандартизированные методики, стандартные штаммы бактерий, организованы контрольные измерения

- 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 проведены научные эксперименты с исследуемыми субстанциями, а также статистическая обработка полученных данных, их 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 фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова Калениковой Еленой Игоревной; доктором фармацевтических наук, доцентом, профессором кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского института РУДН Успенской Еленой Валерьевной; доктором фармацевтических наук, доцентом, заместителем директора НОИ Фармация по разработке и внедрению ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения РФ Джавахян Мариной Аркадьевной.

На заседании 25 мая 2023 года диссертационный совет ПДС 0300.021 принял решение присудить Марухленко Алле 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

Ученый секретарь ПДС 0300.021



Сырешкин

А.В. Сыроешкин

Т.В. Плетенева

Дата заседания - 25 мая 2023 года