

В диссертационный совет ДСУ 208. 002.02  
при ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава  
России (Сеченовский Университет)

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Козина Дмитрия Андреевича на тему  
«Разработка методов анализа и стандартизации производных  
индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических  
наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России получен ряд соединений из группы *N*-гликозидов индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевой активностью. Показавшие наибольшую противоопухолевую активность соединения ЛХС-1208 и ЛХС-1269 были отобраны для дальнейших исследований. В связи с этим, тема диссертации Козина Д.А., посвященная изучению физико-химических свойств, стандартизации и разработке методик контроля качества ЛХС-1208 и ЛХС-1269, является актуальной.

В автореферате диссертации Козиним Д.А. четко сформулирована цель и задачи исследования, представлены объекты исследований, описаны материалы и методы, а также результаты собственных исследований. Структура работы последовательна и обоснована.

На основе результатов проведенных исследований диссертант впервые провел комплексное исследование и систематизацию химико-фармацевтических показателей субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269, что позволило провести их стандартизацию и разработать методики подтверждения подлинности и контроля качества. Методики контроля качества разработаны с использованием современных методов фармакопейного анализа и выполнены на поверенном аналитическом оборудовании. В процессе разработки методики количественного анализа ЛХС-1208 методом ВЭЖХ автор дополнительно показал возможность ее применения для определения ЛХС-1208 в плазме крови и моче мышей. Для контроля качества ЛХС-1269 разработана методика количественного определения методом ВЭЖХ, позволяющая определить содержание как действующего вещества, так и примесей. Пригодность методики для количественного определения действующего вещества и примеси ЛХС-1269-У подтверждена валидацией. Две примеси в субстанции ЛХС-1269 были идентифицированы методом ВЭЖХ-МСМС. На основе результатов исследования стабильности диссертантом установлены сроки годности фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269. Итогом диссертационной работы стало составление проектов нормативной

документации (спецификаций) на фармацевтические субстанции ЛХС-1208 и ЛХС-1269.

Результаты диссертационной работы Козина Д.А. внедрены в учебный процесс кафедры химии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в работу НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В перспективе разработанные проекты нормативной документации могут использоваться при стандартизации других производных индоло[2,3-а]карбазола.

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России и 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus. Число иных публикаций по результатам исследования – 7.

Помимо этого, результаты диссертационного исследования представлены на шести российских и международных конференциях по фармации, фармакологии и медицинской химии.

В целом, автореферат дает полное представление о выполненной диссертационной работе и заслуживает положительной оценки, однако, в процессе ознакомления авторефератом возникли следующие вопросы и замечания:

1. При описании спектров ЯМР для дублетов, триплетов и т.д. необходимо указывать КССВ в Гц.

2. При обсуждении строения примесей, ссылаясь на синтетические процедуры, для простоты восприятия стоило бы привести данные схемы и указать все возможными побочные продукты.

3. Каким образом происходило выделение, индивидуализация, желаемых продуктов? В автореферате недостаточно сведений о синтетических процедурах.

Стоит отметить, что вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на положительное впечатление от работы.

Таким образом, анализ автореферата показал, что диссертационная работа Козина Д.А. на тему: «Разработка методов анализа и стандартизации производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой и соответствует полностью требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Козин Дмитрий Андреевич заслуживает

присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.2.  
Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доктор фармацевтических наук  
(15.00.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия  
(3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)),  
профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии  
и фармацевтической технологии  
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства  
науки и высшего образования,

Сливкин Алексей Иванович

Подпись д.ф.н., профессора Сливкина А. И. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский  
государственный университет»

31.08.2021



Лопалева Мария Артуровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Воронежский государственный университет»  
Адрес: 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1  
Тел.: +7 473 220-75-21  
Адрес электронной почты: [slivkin@pharm.vsu.ru](mailto:slivkin@pharm.vsu.ru)