

**УТВЕРЖДАЮ**

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



Бутнару Д.В.

*февраля* 20 21 г.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания межкафедральной конференции кафедры химии, кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А. П. Арзамасцева, кафедры фармацевтического естествознания, кафедры фармакологии Института фармации имени А. П. Нелюбина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Диссертация «Влияние фазового состояния на физико-химические, технологические и биофармацевтические параметры дигидрокверцетина» выполнена на кафедре химии Института фармации имени А. П. Нелюбина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Терехов Роман

Петрович, 1994 года рождения, гражданин Российской Федерации, окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 году, по специальности «Фармация».

В 2018 году Терехов Р. П. зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия. В настоящее время является аспирантом 3-его курса.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1111/Ао от «29» октября 2020 г. выдана в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:**

Селиванова Ирина Анатольевна, доктор фармацевтических наук, профессор по кафедре органической химии, профессор кафедры химии Института фармации имени А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Влияние фазового состояния на физико-химические, технологические и биофармацевтические параметры дигидрохверцетина» на заседании Междисциплинарного ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 07 от 2018 г.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Влияние фазового состояния на физико-химические, технологические и биофармацевтические параметры дигидрокверцетина», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа «Влияние фазового состояния на физико-химические, технологические и биофармацевтические параметры дигидрокверцетина» по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия является оригинальным исследованием и представляет собой законченную научно-квалификационную работу, посвященную решению актуальной задачи в области фармации – оптимизации биофармацевтических свойств природного флаванолола дигидрокверцетина путем изменения фазового состояния и обоснованию перспективы использования его модификаций для разработки новых фитопрепаратов.

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Дигидрокверцетин занимает особое место в отечественной фармации. Комплекс научно-исследовательских и опытно-конструкторских разработок, выполненных коллективом ученых под руководством профессора Тюкавкиной Н. А. на сегодняшний день является основой рентабельного наукоемкого промышленного производства эффективной фармацевтической субстанции.

Однако разработка фитопрепаратов на основе дигидрокверцетина затруднена низкой биологической доступностью данного соединения. В появившихся в последнее время публикациях отечественных и зарубежных авторов, наметилась тенденция по оптимизации физико-химических и биофармацевтических свойств флавоноидов, путем изменения их фазового

состояния. Но в отношении дигидрокверцетина системных исследований в данном направлении не проводилось. В связи с вышеизложенным очевидна актуальность работы, направленной на получение и исследование фазовых модификаций дигидрокверцетина.

Диссертационная работа Терехова Р. П. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первом МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (номер государственной регистрации 01.2.011.68237), в рамках научно-исследовательской работы кафедры химии «Новые знания и подходы в оценке качества и сертификации биологически активных соединений синтетического и природного происхождения, лекарственных препаратов, изделий медицинской техники (технологические и экологические аспекты)».

#### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены Тереховым Р. П. самостоятельно на основе экспериментальных исследований, проведенных на базе кафедры химии Института фармации имени А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – Москва, Россия; лаборатории разработки лекарственных препаратов и валидации биологических мишеней Института клеточной терапии и иммунологии имени Фраунгофера (Fraunhofer IZI) – Галле-на-Заале, Германия; лаборатории 107 Института разработки лекарственных растений (IMPLAD) при Китайской академии медицинских наук – Пекин, Китай.

Автору принадлежит ведущая роль в выполнении информационно-поисковых и экспериментальных исследований, в анализе, интерпретации и

обобщении полученных данных. При активном участии соискателя сформулированы положения и выводы диссертационной работы, подготовлены публикации по теме исследования.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

В работе использованы адекватные поставленным задачам современные физико-химические методы исследования (ВЭЖХ, масс-спектрометрия, ИК-, УФ-, ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопия, рентгеноструктурный и рентгенофазовый анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, различные виды микроскопии). Исследования выполнены на сертифицированном оборудовании и подтверждены воспроизводимостью данных при повторении эксперимента. Результаты статистически обработаны. Разработанные методики валидированы.

Достоверность и подлинность первичных материалов диссертации не вызывает сомнений; полнота и качество представленных материалов соответствуют теме и содержанию диссертационной работы, текст диссертации написан лично Тереховым Р. П.

#### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Работа выполнена в трансляционном формате в эксперименте *in silico-in vitro-ex vivo-in vivo*.

Сформулированы принципы, позволяющие направленно изменять фазовое строение дигидрокверцетина на основании результатов исследования *in silico*.

Синтезированы три новые фазовые модификации: микротрубчатая, микросфероидная и микроволокнистая.

Разработан и реализован системный подход к исследованию фазовых модификаций дигидрокверцетина, включающий комплекс спектральных, хроматографических, микроскопических, рентгенографических, термических и физико-химических методов анализа, как фармакопейных, так и не вошедших в Государственную фармакопею Российской Федерации.

Установлено, что микросфероидная и микроволокнистая модификации дигидрокверцетина являются аморфными формами, а исходная фармацевтическая субстанция и микротрубки – кристаллическими.

Выявлена повышенная растворимость в воде при комнатной температуре новых форм дигидрокверцетина, улучшенные фармацевтико-технологические параметры, модифицированная проницаемость и более выраженная фармакологическая эффективность по сравнению с фармацевтической субстанцией.

Впервые применены принципы фрактальной геометрии для разработки методики фрактального анализа лиофилизированных форм.

Научная новизна полученных результатов защищена патентом Российской Федерации.

### **Практическая значимость проведенных исследований**

Продемонстрирована способность микросферической формы высвободиться из таблеток в пролонгированном режиме, что позволяет рассматривать эту фазовую модификацию в качестве перспективного объекта для разработки таблеток для рассасывания.

Установлено повышение ранозаживляющего фармакологического эффекта микротрубчатой формы на 11,6% в сравнении с традиционным фитопрепаратом облепиховым маслом, что определяет целесообразность их дальнейшего изучения и последующего внедрения в качестве действующего вещества противоожоговых и ранозаживляющих лекарственных препаратов местного действия.

Разработанная методика автоматизированного контроля качества лиофилизатов по средствам фрактального анализа может послужить методологической основой для реализации концепции Индустрии 4.0 в отечественном фармацевтическом производстве.

### **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Научные работы соискателя ученой степени опубликованы в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК и индексируемых в

международных базах данных Scopus и Web of Science. Научные работы представляют ценность с теоретической и экспериментальной точек зрения и содержат информацию о молекулярной структуре, фазовом строении модификаций дигидрокверцетина, об оптимизированных условиях супрамолекулярного синтеза, а также описание их физико-химических, биофармацевтических, фармацевтико-технологических, ранозаживляющих свойствах и этапов разработки и валидации методики фрактального анализа лиофилизированных субстанций.

### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

По итогам реализации системного подхода к анализу новых форм дигидрокверцетина подтверждена значимость комплексного изучения фазовых модификаций фармацевтических субстанций. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре химии Института фармации Сеченовского университета в рамках дисциплины «Методы фармакопейного анализа» и дисциплины по выбору «Физико-химические методы исследования органических соединений». Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-исследовательскую деятельность Отдела медицинской биофизики НИИ трансляционной медицины РНИМУ имени Н.И. Пирогова и в производственный процесс АО «Аметис».

### **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете**

Протокол доклинического фармакологического исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка из протокола № 02-20 от 05.02.2020.

### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук аспиранта кафедры химии Института фармации имени А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), Терехова Романа Петровича соответствует специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

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

По результатам исследования автором опубликована 31 работа, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 7 статей в зарубежных научных изданиях, индексируемых Web of Science, Scopus, 18 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференции), 1 патент.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. **Терехов, Р. П.** Фрактальный анализ лиофилизированных форм дигидрохверцетина / **Р. П. Терехов, И. А. Селиванова** // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2018. – N 3 (21). – С. 17-21.

2. Селиванова, И. А. Инженерия кристаллов дигидрохверцетина / И. А. Селиванова, **Р. П. Терехов** // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2019. – N 12(53). – С. 53-57.

3. Селиванова, И. А. Инженерия кристаллов как научная основа модификации физико-химических свойств биофлавоноидов / И. А. Селиванова, **Р. П. Терехов** // **Известия Академии наук. Серия химическая.** – 2019. – N 12. – С. 2155-2162.

4. **Терехов, Р. П.** Влияние фазового состояния дигидрохверцетина на фармако-технологические свойства таблеток для рассасывания / **Р. П. Терехов, М. Н. Анурова, И. А. Селиванова** // **Фармация.** – 2020. – N 2(69). – С. 44-49.



5. **Терехов, Р. П.** Сравнительное изучение ранозаживляющих свойств псевдополиморфных модификаций дигидрокверцетина / **Р. П. Терехов, И. А. Селиванова, М. Н. Анурова [и др.]** // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2020. – N 10. – С. 452-456.

В иных изданиях:

1. **Terekhov, R.** Fractal Aggregation of Dihydroquercetin After Lyophilization / **R. Terekhov, I. Selivanova** // **Journal of Pharmaceutical Innovation.** – 2018. – N 4 (13). – P. 313-320 (Scopus).

2. **Terekhov, R. P.** Taxifolin tubes: crystal engineering and characteristics / **R. P. Terekhov, I. A. Selivanova, N. A. Tyukavkina [et al.]** // **Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials.** – 2019. – P. 175-182 (Web of Science, Scopus).

3. **Терехов, Р. П.** Анализ физических модификаций дигидрокверцетина *in vitro* и *in silico* / **Р. П. Терехов, И. А. Селиванова, А. К. Жевлакова [и др.]** // **Биомедицинская химия.** – 2019. – N 2 (65). – С. 152-158 (Scopus).

4. Selivanova, I. A. Crystal engineering as a scientific basis for modification of physicochemical properties of bioflavonoids / I. A. Selivanova, **R. P. Terekhov** // **Russian Chemical Bulletin.** – 2019. – N 12(68). – P. 2155-2162 (Web of Science, Scopus).

5. Selivanova, I. A. Engineering of dihydroquercetin crystals / I. A. Selivanova, **R. P. Terekhov** // **Pharmaceutical Chemistry Journal.** – 2020. – N 11(53). – P. 1081-1085 (Scopus).

6. **Терехов, Р. П.** Фрактальный анализ лиофилизированных биологически активных субстанций / **Р. П. Терехов, И. А. Селиванова** // **Биотехнология.** – 2020. – N 5. – С. 98-103 (Scopus).

7. **Terekhov, R. P.** Assembling the Puzzle of Taxifolin Polymorphism / **R. P. Terekhov, I. A. Selivanova, N. A. Tyukavkina [et al.]** // **Molecules.** – 2020. – N 5437 (25). – URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/22/5437> (Web of Science, Scopus).

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

1. 11<sup>th</sup> World Congress on Polyphenols Applications (Вена, 2017);
2. XI International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev-2019» (Санкт-Петербург, 2019);
3. XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019);
4. Международный симпозиум «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва; 2015, 2018);
5. Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (Казань; 2016, 2019);
6. XIX Международная конференция студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века (Витебск; 2019);
7. Ежегодный Саммит молодых ученых и инженеров «Большие вызовы для общества, государства и науки» (Сочи; 2019);
8. IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Инновации в здоровье нации" (Санкт-Петербург; 2016);
9. Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург; 2018, 2019, 2020);
10. Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" (Москва; 2018, 2019, 2020).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Терехова Романа Петровича на тему «Влияние фазового состояния на физико-химические, технологические и

биофармацевтические параметры дигидрокверцетина» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационном совете по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на заседании межкафедральной конференции кафедры химии, кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А. П. Арзамасцева, кафедры фармацевтического естествознания, кафедры фармакологии Института фармации имени А. П. Нелюбина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 31 человек.

Результаты голосования: «за» – 31 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 9 от «29» января 2021 г.

**Председательствующий на заседании**

доктор фармацевтических наук (14.04.02),

профессор кафедры химии

Института фармации имени А. П. Нелюбина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И. М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)



В. Л. Белобородов