

УТВЕРЖДАЮ

Декан факультета фундаментальной
медицины ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет
имени М. В. Ломоносова»
доктор биологических наук, профессор,
академик РАН



В.А. Ткачук

29 09 2023г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный университет имени
М. В. Ломоносова»**

на основании решения расширенного заседания кафедр фармацевтической химии и организации фармацевтического дела и фармакологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова».

Диссертация «Стандартизация и фармакологическое изучение оригинального нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 – VMU-2012-05» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова».

Джайн Екатерина Александровна, 1993 года рождения, гражданство РФ, окончила ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова» в 2017 году по специальности «Фармация».

В 2017 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров высшей квалификации в аспирантуре по направлению 33.06.01 Фармация, соответствующему научным специальностям 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология. Отчислена из аспирантуры в 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 156/1 от 07 октября 2020 года выдана в ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова».

В период подготовки диссертации работала в фармацевтической компании АО «Валента Фарм» на должности ведущего менеджера по доклиническим исследованиям (18.06.2018 – 12.07.2019 гг.), а затем руководителем группы доклинических исследований (12.07.2019 – настоящее время).

Научный руководитель:

Балабаньян Вадим Юрьевич, доктор фармацевтических наук (3.3.6 - Фармакология и клиническая фармакология), доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии (08.02.2017 – 09.02.2020 гг.), с 10.02.2020 ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории трансляционной медицины факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова».

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Стандартизация и фармакологическое изучение оригинального нуклеозидного ингибитора

обратной транскриптазы ВИЧ-1 – VMU-2012-05», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация является научно-квалификационной работой, обладает теоретической и практической значимостью в области фармацевтической химии и фармакологии. В представленной работе проведены стандартизация и фармакологическое изучение препарата на основе субстанции оригинального нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 – VMU-2012-05, обладающего антиретровирусной активностью. Работа актуальна, ее результаты имеют научно-практическую значимость;

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность диссертационной работы, посвященной стандартизации и фармакологическому изучению оригинального нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 – VMU-2012-05 обусловлена широким распространением одного из наиболее опасных для жизни человека заболеваний – синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), а также тем, что современная высоко активная антиретровирусная терапия, подразумевающая одновременное использование нескольких веществ с различными механизмами действия: обязательно один или больше нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ и/или ингибиторами других классов имеет ограничения, главными из которых являются образование устойчивых форм вируса, что делает необходимой постоянную смену препаратов, и побочные действия, в ряде случаев приводящие к преждевременной отмене терапии. Кроме того, все существующие ННИОТ обладают токсичностью.

Таким образом, поиск новых соединений, обладающих анти-ВИЧ активностью как в отношении дикого штамма ВИЧ-1, так и в отношении резистентных изолятов вируса, с целью создания лекарственных анти-ВИЧ препаратов представляет крайне важную и перспективную проблему современной вирусологии и медицинской химии, сохраняется потребность в новых, эффективных и малотоксичных ННИОТ ВИЧ, с профилями резистентности, отличающимися от существующих.

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

Личное участие Джайн Е.А. в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в подготовке обзора актуальной научной литературы, составлении планов фармакологических и токсикологических исследований, планировании экспериментов по изучению структуры и физико-химических свойств субстанции. При личном участии автора была проведена основная часть экспериментальных работ, представленных в диссертации, проанализированы и подвергнуты статистической обработке полученные результаты, подготовлены публикации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность и обоснованность результатов и выводов диссертационной работы подтверждается адекватной постановкой цели и задач, выбором методов исследования, достаточным объемом проанализированных литературных источников и экспериментальных наблюдений с применением современных методов исследования. Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработки данных. Выводы логично вытекают из содержания работы, обоснованы с теоретических и практических позиций.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые изучены физико-химические свойства оригинальной субстанции VMU-2012-05 методами ЯМР, ИК и УФ-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии. Впервые разработаны методы контроля качества и проект нормативной документации на субстанцию VMU-2012-05. Впервые установлено, что субстанция VMU обладает ингибиторной активностью в отношении обратной транскриптазы ВИЧ-1 как дикого типа, так и ряда ее мутантных форм. Установлена антиретровирусная активность субстанции VMU-2012-05 на культурах клеток, инфицированных диким и мутантным штаммом ВИЧ-1. Определены параметры острой и хронической токсичности субстанции VMU-2012-05 и ГЛС на ее основе на грызунах и не грызунах. Установлено, что субстанция VMU-2012-05 не обладает мутагенным действием

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты работы имеют существенное научно-практическое значение. Показана принципиальная возможность создания оригинальных ингибиторов ОТ на основе пиримидиновых производных бензофенонов. Проведено комплексное фармацевтическое и фармакологическое изучение субстанции оригинального НИИОТ ВИЧ-1 из группы производных бензофенона и ГЛС на ее основе. Установленные параметры противовирусной активности и благоприятный профиль безопасности позволяют рассматривать исследуемую субстанцию в качестве перспективного «лекарственного кандидата» для создания антиретровирусного препарата.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научной работы Джайн Е.А. состоит в том, что проведен полный комплекс исследований по изучению механизма действия, эффективности и безопасности оригинальной субстанции ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 – VMU-2012-05 и ГЛС на ее основе. Полученные в ходе выполнения работы результаты свидетельствуют о перспективности применения в клинической практике разрабатываемого препарата и позволяют инициировать дальнейшие клинические исследования.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные в результате настоящей работы данные вошли в состав регистрационного досье на оригинальный отечественный препарат для лечения ВИЧ-инфекции – Акт внедрения №15 от 20.05.2022 г.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Исследования в рамках диссертационной работы рассмотрены на заседаниях биоэтической комиссии. Постановили: одобрить исследования (токсичность субстанции при однократном введении на мышах и крысах - протокол БЭК №1.41/17 от 07.07.2017, токсичность ЛС при однократном введении на мышах и крысах - протокол БЭК №5.3/18 от 17.01.2018, токсичность ЛС при многократном введении на крысах и кроликах – протокол БЭК № 6.3/18 от 17.01.2018, генотоксичность в тесте по учету микроядер (мыши) и ДНК-комет (крысы) – протоколы БЭК № 4.3/18 от 17.01.2018 и БЭК № 3.3/18 от 17.01.2018).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Выполненное исследование по цели и результатам соответствует паспорту специальности 3.4.2 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 2 «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств» и пункту 3 «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления», а также паспорту специальности 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология, а именно пункту 3 «Изыскание, дизайн in silico, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях in vitro, ex vivo и in vivo», пункту 5 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных

органах и тканях, а также на культурах клеток», пункту 6 «Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека» и пункту 7 «Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности фармакологических веществ – токсикологические исследования, включающие изучение токсичности потенциальных лекарственных препаратов и их готовых лекарственных форм при однократном и многократном введениях на животных, а также оценку возможных специфических видов токсичности и проявление нежелательных побочных эффектов (генотоксичность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность)».

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

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Косман, В.М. Стандартизация готового лекарственного средства с оригинальной субстанцией производного бензофенона для лечения вич-1 инфекции / В.М. Косман, Е.А. Джайн (Корсакова), Д.В. Демченко, В.Г. Макаров, В.Ю. Балабаньян // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2021. Том 24, № 1. – С. 4-10.

2) Косман, В.М. Исследование фармакокинетики оригинального лекарственного средства для лечения ВИЧ-1 инфекции / В.М. Косман, Д.В. Демченко, **Е.А. Джайн (Корсакова)**, В.Г. Макаров, В.Ю. Балабаньян // **Фармация**. – 2021. Том 70, № 4. – С. 48-56.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed:

1) Демченко, Д.В. Разработка и биофармацевтическая оценка таблеток на основе труднорастворимой субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил / Д.В. Демченко, **Е.А. Джайн (Корсакова)**, В.Ю. Балабаньян, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2020. Том 9, № 4, – С. 79-87.

2) Косман, В.М. Сравнительное исследование фармакокинетики субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила и твердых дисперсных систем на ее основе на кроликах / В.М. Косман, Д.В. Демченко, **Е.А. Джайн (Корсакова)**, В.Г. Макаров, В.Ю. Балабаньян // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2021. Том 10, № 2. – С. 106-111.

3) Гайдай, Е.А. Исследование специфических видов токсичности оригинального ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека 1 типа (Retroviridae; Orthoretrovirinae; Lentivirus: Human immunodeficiency virus 1) на основе субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил / Е.А. Гайдай, К.Л. Крышень, **Е.А. Джайн (Корсакова)**, Д.В. Демченко, Д.Р. Каргопольцева, Е.А. Кательникова, Д.С. Гайдай, В.Ю. Балабаньян // **Вопросы вирусологии**. – 2021. Том. 66, № 4. – С. 279-288.

4) Vavilova, V.A. Experimental study of toxic properties of VMU-2012-05 drug – original non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase / V.A. Vavilova, E.V. Shekunova, **E.A. Jain (Korsakova)**, V.Yu. Balabanyan, A.A. Ozerov, M.N. Makarova, V.G. Makarov // **Pharmacy & Pharmacology**. – 2021. Vol. 9, № 3. P. 205-221.

5) **Jain (Korsakova), E.A.** Characterisation and study of 1- [2- (2-benzoylphenoxy) ethyl] -6-methyluracil mechanism of action / E.A. Jain (Korsakova), D.V. Demchenko, A.A. Ozerov, M.N. Makarova, V.G. Makarov, V.Yu. Balabanyan // *Pharmacy & Pharmacology*. – 2021. Vol. 9, № 2. – P. 114-129.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) **Корсакова, Е.А.** Синтез, изучение структуры и фармакологической активности оригинального отечественного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 из группы пиримидиновых производных бензофенона / Е.А. Корсакова // Материалы VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2018. – С. 71-74.

2) Тишков, Т.М. Химический анализ и дизайн лекарственной формы оригинального нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ / Т.М. Тишков, **Е.А. Джайн**, А.О. Кречетов, В.Ю. Балабаньян, А.А. Озеров, А.В. Погребняк // Материалы XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» – М.: Видокс, 2020. – С. 73.

3) **Джайн (Корсакова), Е.А.** Стандартизация готового лекарственного средства на основе субстанции VMU-2012-05 – оригинального нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 / Е.А. Джайн (Корсакова), Д.В. Демченко, В.Ю. Балабаньян // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации». – Орехово-Зуево: ГГТУ, 2020. – С. 103.

4) **Джайн (Корсакова), Е.А.** Доклиническое исследование общей токсичности препарата VMU-2012-05 – оригинального нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 / Е.А. Джайн (Корсакова), Е.В. Шекунова, В.Ю. Балабаньян // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации». – Орехово-Зуево: ГГТУ, 2020. – С. 104.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) VIII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего (Санкт-Петербург, 2018).

2) XXVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2020).

3) VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации» (Орехово-Зуево, 2020).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Джайн Екатерины Александровны «Стандартизация и фармакологическое изучение оригинального нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 – VMU-2012-05» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедр фармацевтической химии и организации фармацевтического дела и фармакологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова».

Присутствовало на заседании 10 чел.

Результаты голосования: «за» – 10 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 6 от 20.09.2023 г.

Председательствующий на заседании:

доктор фармацевтических наук,
профессор,
заведующая кафедрой
фармацевтической химии и
организации фармацевтического дела



Каленикова Елена Игоревна