

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.002.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук Терехова Романа Петровича

Аттестационное дело № 74.01-24/31-2021

Решение диссертационного совета от «20» мая 2021 года протокол № 12.

О присуждении Терехову Роману Петровичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Влияние фазового состояния на физико-химические, технологические и биофармацевтические параметры дигидрохверцетина» в виде рукописи по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия – принята к защите «17» марта 2021 года (протокол заседания № 4)диссертационным советом ДСУ 208.002.01 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (далее – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2, (Приказ ректора № 0454/Р от 28.05.2020 г.).

Терехов Роман Петрович, 1994 года рождения, в 2018 году окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2018 году Терехов Роман Петрович поступил в очную аспирантуру на кафедре химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), которую в настоящее время заканчивает.

Диссертация выполнена на кафедре химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет). Терехов Роман Петрович в настоящее время работает преподавателем кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор **СЕЛИВАНОВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА**, Институт фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор кафедры химии.

Официальные оппоненты:

1. **Куркин Владимир Александрович** – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакогнозии с ботаникой и фитотерапией, заведующий кафедрой.

2. **Лякина Марина Николаевна** – доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств, заместитель директора – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГУ), г. Воронеж, в своем положительном заключении, составленном доктором химических наук, профессором Сливкиным Алексеем Ивановичем, заведующим кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, деканом фармацевтического факультета, указала, что диссертация Терехова Р.П. на тему «Влияние фазового состояния на физико-химические, технологические и биофармацевтические

параметры дигидрохверцетина» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научная задача по оптимизации физико-химических, фармацевтико-технологических и биофармацевтических параметров дигидрохверцетина, имеющая существенное значение для разработки новых фитопрепаратов. Диссертационная работа Терехова Р.П. по актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Терехов Роман Петрович, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На автореферат диссертации поступили отзывы: доктора медицинских наук, член-корр. РАН, профессора, заведующего кафедрой морфологии человека ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва – Банина Виктора Васильевича; доктора химических наук, доцента, профессора кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва – Зефириной Ольги Николаевны; доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург – Яковлева Игоря Павловича; кандидата фармацевтических наук, доцента, заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород – Жуковой Ольги Вячеславовны; кандидата биологических наук, научного сотрудника лаборатории психофармакологии

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва – Иванова Сергея Витальевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО ВГУ выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По теме диссертации опубликована 31 научная работа, общим объемом 8,38 печатных листа, из них 5 статей в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ (в соавторстве), и 7 научных работ в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus и Web of Science (в соавторстве), 1 патент РФ (в соавторстве).

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Terekhov, R.** Fractal Aggregation of Dihydroquercetin After Lyophilization / **R. Terekhov, I. Selivanova** // **Journal of Pharmaceutical Innovation**. - 2018. - № 4 (13). - С. 313-320.
2. **Terekhov, R. P.** Assembling the Puzzle of Taxifolin Polymorphism / **R. P. Terekhov, I. A. Selivanova, N. A. Tyukavkina, I. I. Ilyasov, A. K. Zhevlakova, A. V. Dzuban, A. G. Bogdanov, G. N. Davidovich, G. V. Shylov, A. N. Utenishev, D. Yu. Kovalev, A. A. Fenin, T. G. Kabluchko** // **Molecules**. - 2020. - № 25 (22). - 5437. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/22/5437>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны способы получения фазовых модификаций дигидрокверцетина с оптимизированными физико-химическими, фармацевтико-технологическими и биофармацевтическими свойствами;

предложен метод неразрушающего контроля качества лиофилизированных фармацевтических субстанций на базе тандема оптической микроскопии и

интеллектуальных технологий с привлечением математического аппарата фрактальной геометрии;

доказана необходимость использования системного подхода при описании химической структуры, природы твердой фазы и физико-химических свойств фазовых модификаций биологически активных веществ;

введены новые для фармацевтической науки понятия и показатели: «фазовая модификация», «фрактальный анализ», «фрактальная размерность».

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана псевдополиморфная природа микротрубчатой фазовой модификации дигидрокверцетина по отношению к исходной фармацевтической субстанции;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных инструментальных методов анализа, включая синхронный термический анализ с масс-спектрометрией и рентгеновскую порошковую дифракцию при различных температурах *in situ*;

изложены этапы рационального дизайна фазовых модификаций дигидрокверцетина *in silico* путем молекулярного моделирования и их последующего направленного получения *in vitro* с применением методов супрамолекулярного синтеза;

раскрыты перспективы использования фазовой модификации в качестве инструмента оптимизации потребительных свойств субстанций природных биофлавоноидов на основе сопоставительного анализа литературных данных;

изучено влияние фазового состояния дигидрокверцетина на показатели качества таблеток на основе данного природного соединения, а так же на взаимосвязь между биофармацевтическими характеристиками фазовых модификаций дигидрокверцетина и их ранозаживляющей активностью;

проведена модернизация существующих методик количественного анализа дигидрокверцетина путем высокоэффективной жидкостной хроматографии для целей биофармацевтического исследования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для

практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен на АО «Аметис» способ получения микросфероидной фазовой модификации дигидрокверцетина, характеризующейся улучшенной растворимостью в воде при комнатной температуре; фазовые модификации дигидрокверцетина с повышенной растворимостью в воде используют в практике работы Отдела медицинской биофизики НИИ трансляционной медицины ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Отдельные результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедре химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в рамках дисциплины «Методы фармакопейного анализа» и дисциплины по выбору «Физико-химические методы исследования органических соединений»;

определены следующие валидационные характеристики методики фрактального анализа для оценки качества лиофилизатов дигидрокверцетина, соответствующие критериям надлежащей практики: специфичность, предел обнаружения, правильность, сходимость и устойчивость к различным условиям проведения исследования;

*создан дизайн исследования фазовых модификаций природного флаванолола в трансляционном формате, включающий этапы *in silico*, *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*;*

представлены практические рекомендации для дальнейшей трансляции результатов исследования в реальную клиническую практику.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: результаты диссертационного исследования защищены патентом Российской Федерации №2640413 «Способ получения микротрубок дигидрокверцетина» от 09 января 2018.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальные работы выполнены на современном сертифицированном оборудовании с применением адекватных методов анализа, которые позволили получить статистически значимые результаты,

характеризующиеся воспроизводимостью, достоверность которых подтверждена результатами валидации. Данные статистически обработаны с применением компьютерных программ и интерпретированы обоснованно и логично;

теория построена на проверяемых фактах и хорошо согласуется с опубликованными экспериментальными данными по смежным исследованиям;

идея базируется на анализе передовой мировой практики, обобщении исследований российских и зарубежных ученых в области фазовой модификации биофлавоноидов и собственных экспериментальных данных;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, полученной на достаточном количестве объектов исследования с применением программ LibreOffice Calc в среде MS Windows 10. Результаты исследования сопоставимы с данными отечественных и зарубежных авторов по разработке и изучению фазовых модификаций биофлавоноидов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической проработки, экспериментальной реализации, статистической обработки полученных данных и их обобщении до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах на всероссийском и международном уровне. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует 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 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в

количестве 21 человека, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании из 26 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» - 21, «против» - нет

На заседании «20» мая 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Терехову Роману Петровичу учёную степень кандидата фармацевтических наук.

Председатель
диссертационного совета

Краснюк Иван Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Демина Наталья Борисовна



«21» мая 2021 года.