



федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования

**«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

ул. К. Маркса, 3, г. Курск, 305041,  
тел./факс: (4712) 58-81-37

<https://kurskmed.com> e-mail: [kurskmed@mail.ru](mailto:kurskmed@mail.ru)

15.11.2024 № 04/2123

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и  
инновационному развитию  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования

«Курский государственный  
медицинский университет»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

д.м.н., профессор

Липатов Вячеслав Александрович

«15» ноября 2024 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Курский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации на диссертационную работу **Галкиной Дарьи  
Александровны** на тему **«Комплексное исследование вакцин и  
галеновых препаратов физико-химическими и хемометрическими  
методами»**, представленную к защите на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2.  
Фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет ПДС  
0300.021 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»

## **Актуальность темы выполненной работы**

Актуальность темы диссертационной работы заключается в решении одной из важнейших задач современной фармацевтической химии и фармакогнозии, в частности, в поиске современных подходов к контролю качества новых иммунобиологических лекарственных препаратов на основе VLP (вирусоподобных частиц / virus-like particles), а также галеновых препаратов. В работе применена методика определения стабильности как самих VLP, так и готовых лекарственных форм. Для определения подлинности лекарственного растительного сырья и галеновых препаратов на их основе применён комплекс физико-химических методов с последующей хемометрической обработкой результатов анализа. Данная методика позволяет идентифицировать лекарственные растительные препараты в соответствии с ботаническим родом без использования стандартных образцов (СО).

Пандемия COVID-19 стала триггером разработки новых иммунобиологических препаратов. Среди вакцин с разными механизмами действия особое место занимают вакцины нового поколения на основе VLP. Один из возможных подходов к контролю их качества является определение стабильности методом динамического светорассеяния (DLS). Этот же метод может быть использован в контроле качества настоек, который до настоящего времени ограничен определением массы сухого остатка и содержания этанола.

В связи с вышеизложенным диссертационное исследование Галкиной Дарьи Александровны, посвященное разработке новых подходов для осуществления контроля качества вакцин на основе VLP и галеновых препаратов физико-химическими и хемометрическими методами, является актуальным.

## **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные результаты, полученные в диссертационном исследовании, соответствуют критерию научной новизны. Диссертантом разработана методика контроля стабильности вакцин нового поколения на основе VLP, которая включена в Стандарт предприятия (СТП) 01897357-002-2023 «Метод контроля стабильности VLP-вакцин» в рамках контракта № 8а-04/23–051 от 02.05.2023 г. Галеновые препараты исследованы физико-химическими методами (поляриметрия, кондуктометрия, потенциометрия, газовая хроматография с селективным масс-детектированием - ГХ-МС), что продемонстрировало новые возможности в определении их подлинности и оценки качества. Кроме того, в работе использован комплексный подход для определения подлинности лекарственных растительных препаратов разных ботанических родов (календулы цветки, эвкалипта листья, кора дуба, чабреца трава) базирующийся на хемометрической обработке результатов спектрометрического анализа. Методом ККСА-моделирования продемонстрирована более высокая липофильность каннабиноидов по сравнению с группой нестероидных противовоспалительных средств, что позволило объяснить эффективность зарубежных ЛС на основе каннабиса в качестве обезболивающих и противовоспалительных препаратов. Биологическая активность настоек (модели на основе календулы и эвкалипта) впервые была оценена с использованием аррениусовской кинетики путем количественной оценки лиганд-рецепторных взаимодействий (наблюдаемые энергии активации  $^{obs}E_a$ ).

Сформулированные выводы аргументированы и логически вытекают из полученных диссертантом результатов исследования.

## **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Научная значимость полученных результатов заключается в разработанной методике определения дисперсности и стабильности VLP-вакцин нового поколения. Эта методика позволяет охарактеризовать распределение размеров частиц по интенсивности и объему рассеяния света в нанометровом диапазоне с использованием метода динамического светорассеяния (DLS). Исследования стабильности VLP-вакцин, проведенные на протяжении 12 месяцев, позволили рекомендовать сроки годности вакцин. Стабильность новых вакцин была охарактеризована с помощью величины электрокинетического потенциала ( $\zeta$ -потенциала).

Практическое значение результатов диссертации заключается в их внедрении в виде «Стандарта предприятия» (СТП 01897357-002-2023, Контракт № 8а-04/23–051 от 02.05.2023 г.).

В диссертации был разработан новый подход к хемометрической обработке больших массивов спектральных данных (ИКФС НПВО - инфракрасная спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения с Фурье преобразованием, РФА, УФ-спектрофотометрия), который позволяет идентифицировать ботанический род лекарственных растительных препаратов (ЛРП) антибактериального и противовоспалительного действия без использования стандартных образцов. Для быстрой оценки качества настоек был применен комплексный подход, включающий измерения их оптической активности (метод поляриметрии) и электрохимических показателей (потенциометрия, удельная электропроводность). Скрининговые исследования ГХ-МС выявили в настойках календулы и эвкалипта специфические соединения – биомаркеры, которые могут быть рекомендованы разработке стандартных образцов.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Разработанная методика определения стабильности вакцин нового поколения на основе VLP методом динамического светорассеяния (DLS) может быть рекомендована для включения в существующую общую фармакопейную статью ОФС.1.7.1.0004.15 «Вакцины и анатоксины» как важнейший показатель качества.

Результаты исследования ЛРС и галеновых препаратов на их основе выбранного фармакологического класса открывают новые перспективы к идентификации ботанического рода. Разработанная методика позволяет определять подлинность ЛРП в отсутствие СО и в перспективе может быть использована для разработки ОФС «Определение подлинности ботанического рода лекарственных растительных препаратов». Полученные результаты оценки доброкачественности настоек электрохимическими методами анализа (кондуктометрия, потенциометрия) позволили выявить недоброкачественную продукцию. Методом аррениуссовской кинетики получены наблюдаемой энергии активации ( $^{obs}E_a$ ) для настоек календулы и эвкалипта, которые открывают новые возможности оценки комбинированной биологической токсичности настоек. Полученные диаграммы ККСА моделирования открывают новые возможности прогнозирования липофильности биологически активных компонентов лекарственных растений в сравнении с НПВС.

Таким образом, на основании полученных автором результатов и разработок, рекомендуется подготовить к рассмотрению на уровне Министерства здравоохранения РФ соответствующих Методических рекомендаций для оценки стабильности VLP-вакцин, а также для оценки качества ЛРП.

### **Замечания по работе:**

Положительно оценивая диссертационную работу, необходимо отметить несколько замечаний и возникших вопросов:

1. Автором диссертации приведены дисперсные характеристики сквалена, применяемого в качестве адьюванта в вакцине, но отсутствует формула сквалена. Каков механизм усиления иммунного ответа при его использовании?

2. Какие референтные значения дзетта-потенциала применялись для определения стабильности адьюванта и вакцин с адьювантом?

3. В исследовании биологической активности настоек методом *Spirotox-тест*, введен термин «комбинированная биологическая активность». Что подразумевает собой данный термин?

4. Каковы перспективы внедрения разработанных методик в практическое здравоохранение?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Галкиной Дарьи Александровны «Комплексное исследование вакцин и галеновых препаратов физико-химическими и хемометрическими методами» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по разработке современных подходов к контролю качества новых иммунобиологических лекарственных препаратов на основе VLP, а также галеновых препаратов. Это позволило провести оценку стабильности вакцин нового поколения на основе VLP и расширить показатели качества растительных препаратов, в том числе определение подлинности в отсутствие стандартных образцов.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п. 2.2. раздела II (кандидатская) положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Учёным советом

РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Галкина Дарья Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв подготовлен Квачахия Лексо Лориковичем, доктором фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцентом, заведующим кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета (протокол № 10 от 12 ноября 2024 г.).

Председательствующий на заседании:

Заведующий кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Минздрава РФ, доктор фармацевтических наук,  
доцент

Квачахия Лексо Лорикович

Адрес: 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Телефон: 8-(4712) 58-13-23

e-mail: lekso82@yandex.ru

Подпись Квачахия Лексо Лориковича заверяю.

Начальник управления персоналом и  
кадровой работы ФГБОУ ВО

«Курский государственный  
медицинский университет»

Минздрава РФ

Сорокина Наталия Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Тел: 4712)-58-81-32

E-mail: kurskmed@mail.ru