

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора фармацевтических наук (14.04.02. Фармацевтическая химия, фармакогнозия),
доцента, доцента кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Воронежский государственный университет»

Гудковой Алевтины Алексеевны

на диссертационную работу Свотина Артёма Александровича на тему «Разработка
способов получения и анализ свойств композиций дигидрокверцетина и L-лизина»,
представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание
ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности
3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы исследования

Разработка лекарственных препаратов на основе соединений природного происхождения является важной задачей современной отечественной фармацевтической науки и промышленности, поскольку позволяет достигнуть целевых показателей, обозначенных в распоряжении Правительства Российской Федерации № 1495-р от 7 июня 2023 г. «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года».

Территория Российской Федерации охватывает множество климатических зон, что формирует на ее территории значительное разнообразие лекарственных растений, являющихся источником большого количества биологически активных веществ. Так, на просторах Восточной Сибири и Дальнем Востоке огромные площади хвойных лесов заняты лиственницей Даурской (*Larix dahurica* TURCZ.), древесина которой богата флавоноидными соединениями, давно изучаемых, как эффективные антиоксиданты, а также в качестве противовоспалительных и ранозаживляющих агентов. Одним из перспективных представителей описываемого класса соединений является дигидрокверцетин, добываемый из комлевой части древесины лиственницы Даурской, привлекающий внимание ученых за счет широкого спектра биологических эффектов, которые долгое время связывали с антиоксидантными свойствами флавоноидов. Однако, в последние годы в отечественной и зарубежной научной литературе появляется большое число работ, демонстрирующих, что данное соединение обладает аффинитетом к ряду мишеней в организме человека, ответственных за реализацию противовоспалительного и ранозаживляющего эффектов.

Дигидрокверцетин характеризуется низкой растворимостью в воде при комнатной температуре, что по мнению ряда исследователей ограничивает его биодоступность, а также затрудняет разработку лекарственных препаратов. В настоящий момент на основе

дигидрокверцетина в Российской Федерации нет зарегистрированных лекарственных препаратов, несмотря на наличие на рынке фармацевтической субстанции.

Для преодоления проблемы ограниченной растворимости в фармацевтической науке существует ряд подходов, среди которых выделяется метод получения кокристаллических или коаморфных структур за счет сочетания простоты реализации и эффективности. Таким образом, представляет интерес применение данного подхода для модификации биофармацевтических параметров флаванолола дигидрокверцетина для последующей разработки лекарственных препаратов на основе полученных объектов.

Учитывая вышеизложенное, получение композиций дигидрокверцетина методами кокристаллизации или коаморфизации является одной из актуальных задач отечественной фармацевтической науки и позволит в дальнейшем вывести на рынок высокоэффективные препараты противовоспалительного и ранозаживляющего действия.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается ее выполнением на современном научно-методическом уровне. Углубленный литературный скрининг позволил выявить наиболее оптимальный путь решения поставленных задач, осуществлена оптимизация методов получения коаморфных структур с последующим комплексным анализом высокопрецизионными методами физико-химического анализа, а также разработкой и валидацией методик количественного анализа. При этом, соискателем выполнена большая работа по оценке биологических свойств полученных объектов, которая включала в себя изучение цитотоксических свойств на четырех клеточных линиях, а также проверку ранозаживляющего и противовоспалительного действия на модели ожога III степени. Все эксперименты осуществлены в достаточном количестве повторностей с надлежащей статистической обработкой данных. Все представленные научные положения, выводы и рекомендации логически вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом экспериментальных работ, выполненных на современном сертифицированном оборудовании по научно-обоснованным методикам.

Автором впервые продемонстрировано ингибирующее цитотоксичность субаддитивное взаимодействие флавоноида дигидрокверцетина с протеиногенной аминокислотой L-лизином, используемой в качестве коформера. При этом, оригинальная методика получения пленкообразующих композиций флавоноидов защищена патентом Российской Федерации № 2841264 от 01 августа 2024 г.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в ходе исследования результаты расширяют научные представления о возможности повышения растворимости и биодоступности дигидрокверцетина за счет процесса коаморфизации, что формирует предпосылки для дальнейшей разработки фитопрепаратов на основе полученных композиций. При этом, эти методики можно апробировать для модификации биофармацевтических характеристик других соединений как природного, так и синтетического происхождения.

Основные результаты диссертационной работы Свотина А.А. внедрены в учебный процесс кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета и практику ООО «Робиос», что подтверждает их практическую значимость.

Отдельно важно отметить, что на основе полученных соискателем результатов разработан проект спецификации на продукт сухого гриндинга дигидрокверцетина с L-лизином, который в дальнейшем может лечь в основу нормативной документации на фармацевтическую субстанцию.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия по пунктам 1, 2, 3 области исследования.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационного исследования соискателем опубликовано 19 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 патент Российской Федерации и 12 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на большом количестве конференций различных уровней в промежутке с 2021 по 2026 год.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Свотина А.А. изложена на 167 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав по результатам исследования, главы, посвященной материалам и методам, использованным в ходе исследования, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, а также 5 приложений. Содержит 18 таблиц, из которых 1 в приложениях. Текст работы проиллюстрирован 54 рисунками, из которых 5 в приложениях. Список литературы представлен 215 источниками, среди которых 195 на английском языке.

Во введении соискателем представлена актуальность диссертационного исследования, степень разработанности темы, грамотно поставлена цель и задачи исследования, обозначена значимость, новизна и методология проведенного исследования, обозначены положения, выносимые на защиту. Имеются данные по достоверности, апробации и внедрению результатов работы, описан личный вклад автора и приведена структура текста диссертации, а также сведения по публикациям по теме исследования.

Глава 1 посвящена литературному обзору по методам повышения растворимости и биодоступности флавоноидов и подробно описывает влияние различных подходов на биофармацевтические характеристики. В данном разделе также обсуждаются достоинства и недостатки исследований в этой области, обозначены пробелы в этой области и сформулированы предложения по использованию различных методов повышения биодоступности. Важным аспектом является то, что литературный поиск выполнен в формате систематического обзора, что повышает достоверность представленных выводов и рекомендаций.

Глава 2 описывает процесс научно-обоснованного подбора оптимального соотношения основного вещества – дигидрокверцетина и коформера – L-лизина, а также условий получения лиофилизированной и пленчатой форм.

В главе 3 представлены результаты комплексного исследования полученных объектов физико-химическими методами анализа, позволивших установить, что образование новой аморфной фазы протекает без формирования ковалентных связей между компонентами. Также, с применением термического анализа продемонстрировано наличие у пленчатой формы процесса стеклования образца, что является уникальными результатами данного диссертационного исследования.

Глава 4 представляет процесс разработки аналитических методик контроля количественного состава разработанных модификаций с применением современных методов анализа: спектрофотометрического и хроматографического.

В пятой главе описаны результаты оценки диффузии и растворимости полученных модификаций, что убедительно демонстрирует достижение поставленных задач исследования по их повышению. Важно отметить, что дополнительно соискателем была показана высокая безопасность разработанных композиций на модели оценки цитотоксичности на клеточных линиях, родственных человеческим, а также проведена оценка восстановительных свойств. Конечным результатом является изучение ранозаживляющих и противовоспалительных свойств композиции на модели ожога III степени у крыс линии Wistar. В ходе этого автором установлена выраженная биологическая активность синтезированных объектов, что формирует предпосылки для дальнейшего внедрения результатов в промышленную практику.

Глава 6 содержит подробное описание материалов и методов исследования. Проведены методики осуществления физико-химического, биофармацевтического и биологического анализа.

В приложениях представлены патент РФ, акты внедрения результатов диссертационного исследования, протокол заключения локального этического комитета, а также проект спецификации на продукт сухого гриндинга дигидрокверцетина с L-лизина моногидратом.

Диссертационная работа является полностью законченным научным исследованием, в котором соискателем с новой стороны раскрыт потенциал природного флаванолола для разработки инновационных лекарственных средств, а большой комплекс различных методов анализа позволил решить поставленные цели и задачи. Сформулированные выводы полностью достоверны и подтверждены экспериментальными данными.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует диссертации и включает в себя все основные положения и выводы, сформулированные по итогам исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Свотина Артёма Александровича на тему «Разработка способов получения и анализ свойств композиций дигидрокверцетина и L-лизина» выполнена на высоком научном уровне, а материал изложен на академически грамотном

языке. Отличительной чертой работы является реализация трансляционного подхода, что позволяет считать полученные результаты полноценными для дальнейшего внедрения в промышленную практику.

Несмотря на общее положительное впечатление от диссертационной работы, возник ряд вопросов и замечаний:

1. Автор делает вывод, что соотношение 1:2 как наиболее перспективное по критерию растворимости в воде при комнатной температуре. Однако в технологическом процессе получения пленок использует нагрев до 65 °С. Каким образом термическое воздействие в процессе сушки влияет на стабильность коаморфной системы 1:2? Не инициирует ли температура 65 °С ускоренную твердофазную перекристаллизацию дигидрокверцетина в составе полимерной или аморфной матрицы?
2. Каким образом при сухом гриндинге контролировался локальный разогрев смеси, и исключена ли частичная деструкция термолабильного дигидрокверцетина из-за механической нагрузки еще до этапа лиофилизации?
3. В 4 главе показано резкое увеличение растворимости дигидрокверцетина. Однако исследовалась ли термодинамическая стабильность этого раствора во времени? Не происходит ли быстрого выпадения избытка ДКВ в осадок из-за отсутствия в системе полимерного стабилизатора?
4. Каким методом в проекте нормативной документации (глава 5) предлагается доказывать подлинность именно коаморфного комплекса, а не отдельных его компонентов, и нормируется ли в спецификации остаточная влажность?
5. Использовался ли в фармакологическом эксперименте чистый раствор L-лизина в качестве контроля, чтобы исключить его собственный биологический эффект и доказать синергизм?

Вышеуказанные вопросы и замечания не снижают научной состоятельности работы и ее практической значимости, а носят рекомендательный и дискуссионный характер.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Свотина Артёма Александровича на тему: «Разработка способов получения и анализ свойств композиций дигидрокверцетина и L-лизина», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи повышения растворимости и диффузионной проницаемости природного флавоноида

дигидрокверцетина, обладающего противовоспалительным и ранозаживляющим действием, имеющей существенное значение для фармацевтической науки и практики, что 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 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Свотин Артём Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент: доктор фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВО ВГУ, кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии, доцент кафедры

«20» мая 2026 г.



Гудкова Алевтина Алексеевна

Подпись Гудковой Алевтины Алексеевны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ВГУ

Адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская пл., д. 1

Тел. +7(473) 228-11-60, e-mail: lopaeva@vsmu.ru

Лопаева Мария Артуровна

