

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессора кафедры аналитической химии имени И.П. Алимарина федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Никулина Александра Владимировича, на диссертационную работу Родина Михаила Николаевича на тему «Совершенствование методов контроля качества цветков липы, семян льна, слоевищ ламинарии и лекарственных препаратов на их основе», 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

Лекарственные растительные препараты занимают значимую долю отечественного фармацевтического рынка, востребованы широкими слоями населения, относительно безопасны и просты в использовании. В этих условиях ключевым фактором эффективности и безопасности лекарственных растительных препаратов выступает надежный контроль качества, выполнение которого существенно затруднено вследствие многокомпонентности состава лекарственного растительного сырья.

Для диссертационного исследования Родин М.Н. выбрал полисахарид-содержащие лекарственные растительные препараты, обладающие особой практической значимостью в связи с многогранным фармакотерапевтическим действием. В работе рассматриваются три фармакопейных вида лекарственного растительного сырья – цветки липы, слоевища ламинарии и семена льна, входящих как в индивидуальные, так и в комплексные лекарственные растительные препараты.

На момент исследования в доступной литературе отсутствовали данные о степени перехода биологически активных соединений из лекарственных растительных препаратов, выпускаемых в настоящее время, в готовые лекарственные формы. Также используемые методы оценки показателей качества являются устаревшими и низкоэффективными, что затрудняет установление валидных, клинико-ориентированных показателей качества. Это, в свою очередь, обусловило необходимость проведения научных исследований с использованием современных методов и подходов (в частности «сквозной стандартизации») и совершенствования методик качественного и количественного анализа. Осуществление данных шагов позволит решить имеющиеся проблемы, что в свою очередь, может способствовать созданию современной нормативной базы, обеспечивающей воспроизводимое качество и безопасность препаратов, а также повышению эффективности фармакотерапии за счет научно обоснованной стандартизации полисахарид-содержащих лекарственных растительных препаратов.

Для достижения указанной выше цели исследования Родину М.Н. необходимо было решить ряд важнейших задач: разработать и валидировать методики количественного определения действующих веществ с применением современных инструментальных физико-химических методов анализа (спектрофотометрия); с учётом принципов «сквозной стандартизации», проанализировать содержание основных групп биологически активных веществ в лекарственных растительных препаратах и водных извлечениях на их основе, в разовой дозе приёма. Полученные в диссертации результаты позволят обновить нормативную документацию, расширить спектр возможного применения продуктов на основе цветков липы, слоевищ ламинарии, семян льна.

Таким образом, тема диссертационного исследования Родин М.Н. представляется крайне актуальной и обладает высокой научно-практической значимостью.

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

Анализ материалов диссертационного исследования свидетельствует, что работа Родина М.Н. выполнена на высоком научном и методическом уровне. Обоснованность и достоверность полученных результатов, научных положений и выводов обеспечены качественной научно-методической реализацией с применением современных инструментальных физико-химических методов анализа. В ходе работы автором проанализирован значительный массив нормативной документации, отечественной и зарубежной научной литературы; исходя из поставленных цели и задач, применены оптимальные методические подходы. Представленные результаты, а также научные положения и рекомендации убедительны, обоснованы и достоверны; они логично следуют из статистически обработанных экспериментальных данных, полученных на основе достаточного объёма исследований, и соответствуют заявленным целям и задачам.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Работа выполнена на достаточном по объёму материале. Используемые в работе методы и модели адекватны поставленным задачам. Надёжность полученных результатов обеспечена серией повторных экспериментов и последующей статистической верификацией. Выводы последовательно следуют из результатов исследования и убедительно подкреплены как собственными данными, так и литературными источниками. Все эксперименты были проведены автором на поверенном оборудовании с действующими сертификатами поверки, а методики количественного определения прошли валидацию.

Впервые Родиным М.Н. проведено комплексное исследование биологически активных соединений лекарственных растительных препаратов цветков липы, семян льна и слоевищ ламинарии, а также их водных извлечений, с использованием современных физико-химических методов анализа:

высокоэффективной жидкостной хроматографии, тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии; в ходе работы идентифицированы полисахариды, флавоноиды, аминокислоты, жирные и летучие органические кислоты, дополнительно установлен элементный состав объектов.

Впервые разработаны и валидированы согласно требованиям ГФ XV и ФEAЭС спектрофотометрические методики для количественного определения суммы флавоноидов в пересчёте на рутин (для цветков липы) и суммы восстанавливающих сахаров в составе полисахаридов в пересчёте на глюкозу (для цветков липы, семян льна и слоевищ ламинарии) с использованием антронового реагента.

Впервые исследованы комплексы основных групп биологически активных соединений объектов с учётом принципа «сквозной стандартизации», количественно оценён переход полисахаридов и флавоноидов из лекарственных растительных препаратов в водные извлечения и разовую дозу приёма. Доказана и количественно определена антирадикальная активность водных извлечений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты экспериментальных исследований позволяют расширить представления о биологической активности, качественном составе и количественном содержании биологически активных соединений в лекарственных растительных препаратах цветков липы, слоевищ ламинарии, семян льна и в водных извлечениях на их основе. Материалы исследования обладают двойной ценностью: их можно применять в образовательных целях, а также использовать в качестве базы для разработки рациональных лекарственных форм и новых продуктов на основе цветков липы, семян льна и слоевищ ламинарии.

В рамках диссертационной работы разработаны и валидированы аналитические методики для определения содержания основных групп биологически активных соединений и установлены нормы качества

лекарственных растительных препаратов, которые явились основой для создания обновлённых проектов фармакопейных статей «Липы цветки, измельченные для приготовления настоя», «Липы цветки, порошок для приготовления настоя», «Ламинарии слоевища (морская капуста), измельченные», «Льна посевного семени, цельные для приготовления настоя» (раздел: «Количественное определение»). Полученные данные в ходе экспериментальных исследований по разработке методик и подходов к стандартизации основных групп биологически активных соединений могут использоваться в контрольно-аналитических лабораториях для контроля качества лекарственных растительных препаратов.

Следует отметить, что основные результаты диссертационной работы Родина М.Н. внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтического естествознания (акт внедрения №540 от 20.11.2024 г.), кафедры аналитической, физической и коллоидной химии (акт внедрения №545 от 20.11.2024 г.) Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты исследования, в том числе разработанная методика количественного определения восстанавливающих сахаров в составе полисахаридов в пересчёте на глюкозу в абсолютно сухом сырье используются для оценки качества лекарственных растительных препаратов в испытательной лаборатории общества с ограниченной ответственностью «СК» (акт внедрения №47-24 от 18.12.2024 г.).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Результаты диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты выполненной автором диссертационной работы полностью соответствуют направлению научных изысканий специальности, в том числе пунктам 2, 3, 6 паспорта специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основные научные результаты отражены в 8 работах, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований, в 1 статье в журнале, индексируемом в международной базе данных (Scopus). Научные результаты диссертационного исследования Родина М.Н. представлены, обсуждены и получили положительную оценку на пяти научно-практических конференциях с международным участием разного уровня.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа включает введение, обзор литературы, экспериментальную часть – главы 2-6, заключение, общие выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста и включает в себя 74 таблицы и 43 рисунка. Библиографический список содержит 123 источника.

Во **введении** автор излагает актуальность темы, степень ее проработанности на современном этапе, формулирует цель и задачи исследования. Введение также содержит обоснование научной новизны, теоретической и практической значимости работы, методологии и методов исследования. Приведены положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных автором результатов и их апробация, а также личный вклад автора.

Глава 1 **«Цветки липы, слоевища ламинарии, семена льна. Обзор литературы»** представляет собой обзор отечественной и зарубежной литературы. В обзоре литературы представлена характеристика биологически активных соединений в изучаемых объектах, современные методы качественного и количественного анализа, а также фармакологическая активность, применение в медицине и зарегистрированные лекарственные

растительные препараты на территории Российской Федерации. Продемонстрировано, что работы по изучению перехода биологически активных соединений (с учётом их процентного содержания) из лекарственных растительных препаратов в водные извлечения на их основе практически отсутствуют.

В связи с устаревшими подходами к стандартизации цветков липы, слоевищ ламинарии и семян льна автор делает вывод о необходимости обновить нормативную документацию на данные объекты, интегрировать методы современного физико-химического анализа и углублённо изучить состав биологически активных соединений.

Глава 2 **«Методы и объекты исследования»** содержит сведения об объектах исследования, характеристиках и степени чистоты применённых реактивов. Здесь описаны аналитические методы (для оценки биологической активности, определения флавоноидов, моносахаридов в составе полисахаридов, жирных кислот и других соединений). Также приведена информация об используемых приборах.

Глава 3 **«Исследование основных групп биологически активных веществ»** включает результаты анализа химического состава цветков липы, слоевищ ламинарии, семян льна. В данной главе описана идентификация и определение содержания основных групп биологически активных соединений (моносахариды в составе полисахаридов, флавоноиды, аминокислоты, жирные кислоты, летучие вещества, элементы, тяжёлые металлы и мышьяк).

Глава 4 **«Разработка и валидация методик количественного определения основных биологически активных соединений цветков липы, слоевищ ламинарии, семян льна»** содержит результаты разработки и валидации спектрофотометрических методик количественного определения суммы восстанавливающих сахаров в составе полисахаридов для цветков липы, слоевищ ламинарии и семян льна, а также суммы флавоноидов для цветков липы. На основании полученных результатов, автор рекомендует установить

следующие предварительные нормы: «не менее 2,0 %» для показателя «Сумма флавоноидов в пересчёте на рутин в абсолютно сухом сырье цветков липы»; для показателя «Сумма восстанавливающих сахаров в составе полисахаридов в пересчёте на глюкозу в абсолютно сухом сырье» – «не менее 1,6 %» (для семян льна), «не менее 1,7 %» (для цветков липы), «не менее 1,5 %» (для слоевищ ламинарии). Перечисленные показатели включены в проекты фармакопейных статей соответствующих объектов.

Глава 5 **«Определение суммы восстанавливающих сахаров в составе полисахаридов и суммы флавоноидов методом спектрофотометрии в водных извлечениях и разовой дозе приёма»** включает результаты анализа суммарного содержания восстанавливающих сахаров в составе полисахаридов в пересчёте на глюкозу для водных извлечений из лекарственных растительных препаратов цветков липы и семян льна, а также в разовой дозе приёма слоевищ ламинарии. Установлено содержание суммы флавоноидов в пересчёте на рутин в водных извлечениях из лекарственных растительных препаратов цветков липы. В данной главе автор провёл «сквозную стандартизацию» и сравнил содержание биологически активных соединений в лекарственных растительных препаратах цветков липы, слоевищ ламинарии, семян льна и в водных извлечениях на основе данных лекарственных растительных препаратов.

Глава 6 **«Определение антирадикальной активности водных извлечений цветков липы, слоевищ ламинарии, семян льна»** содержит результаты по оценке антирадикальной активности в водных извлечениях цветков липы, слоевищ ламинарии и семян льна. Диссертант доказал присутствие антирадикальной активности в водных извлечениях и установил значения полуингибирующей концентрации: измельчённые цветки липы – $0,70 \pm 0,07$ мкг/мл, порошок цветков липы в фильтр-пакетах – $0,81 \pm 0,06$ мкг/мл; слоевища ламинарии – $808,11 \pm 71,40$ мкг/мл; семена льна – $1322,29 \pm 124,15$ мкг/мл. Установлено, что цветки липы обладают выраженной антирадикальной активностью.

В заключении автором приводятся основные результаты диссертационного исследования, соответствующие поставленным задачам.

Общие выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы отражают выполнение всех поставленных задач.

В приложениях приведены проекты фармакопейных статей, 3 акта внедрения результатов диссертационного исследования.

Оценивая диссертационную работу в целом, можно отметить, что она представляет собой завершённое научное исследование, в котором автор проявил системный подход и способность использовать широкий спектр современных методов анализа, а также грамотно интерпретировать полученные результаты.

Выводы, сформулированные в работе, являются достоверными, не вызывают сомнений и полностью подтверждены экспериментальными данными. Задачи, поставленные в работе, были успешно решены, цель диссертационного исследования – достигнута.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат содержит все ключевые положения и выводы, сформулированные в результате проведённых исследований, и полностью соответствует содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Родина Михаила Николаевича на тему «Совершенствование методов контроля качества цветков липы, семян льна, слоевищ ламинарии и лекарственных препаратов на их основе» выполнена на высоком научно-методическом уровне, изложена грамотным и понятным языком, имеет логически выстроенную структуру, общие выводы соответствуют результатам проведенного исследования. В работе присутствуют некоторое количество опечаток и неудачных выражений; в главе 2 (разделы 2.7, 2.8) отсутствует полное описание методик исследования – вместо этого автор

делает ссылки на свои ранее опубликованные работы, что значительно затрудняет восприятие материала и является существенным недостатком в оформлении. Несмотря на это, представленная работа безусловно заслуживает положительной оценки.

Тем не менее, при общей положительной оценке работы, необходимо отметить следующие возникшие вопросы:

1. Является ли целесообразным использование спектрофотометрического метода для контроля содержания ПСК, поскольку положение полосы поглощения и величина оптической плотности крайне сильно зависят от степени гидролиза и состава ПСК, который даже для одного вида лекарственного растительного сырья может существенно варьироваться в зависимости от времени и региона сбора?
2. Проводились ли какие-нибудь исследования по оценке степени гидролиза ПСК в процессе разработки аналитической спектрофотометрической методики определения суммы восстанавливающих сахаров?
3. Хорошо известно, что при использовании нагрева для развития окрашивания воспроизводимость, правильность спектрофотометрических методик резко падает. Как Вам удалось добиться столь высокой воспроизводимости и правильности разработанных Вами методик для спектрофотометрического определения суммы восстанавливающих сахаров в составе ПСК (окрашивающий реагент – антрон, условие развития окраски – нагрев)?
4. Почему при определении жирнокислотного состава на стадии метилирования Вы использовали добавку ацетилхлорида без добавки основания, которая необходима для образования атакующего нуклеофила?
5. Возможности сочетания стадии пробоподготовки с последующим МС-ИСП-определением обычно сильно ограничены из-за сильных матричных влияний со стороны МС-ИСП. На сколько полно происходит разложение органической матрицы растительных объектов, оказывающей сильное влияние

на стабильность плазмы? Не наблюдались ли потери определяемых элементов?

6. Планируется ли расширить число объектов для исследования перехода действующих веществ из лекарственного растительного сырья в лекарственную форму (настои, отвары, экстракты и т. д.)?

Возникшие вопросы носят дискуссионный характер и не снижают научной и практической ценности представленной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Родина Михаила Николаевича на тему: «Совершенствование методов контроля качества цветков липы, семян льна, слоевищ ламинарии и лекарственных препаратов на их основе», на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, заключающейся в совершенствовании подходов к стандартизации фармакопейного лекарственного растительного сырья (цветков липы, семян льна, слоевищ ламинарии), содержащего полисахариды в качестве основной группы биологически активных соединений, имеющей высокую ценность и значимость для фармацевтической отрасли, 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 его автор, Родин Михаил Николаевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент: доктор фармацевтических наук, ФГБОУ ВО РТУ МИРЭА Минобрнауки России, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, кафедра аналитической химии имени И.П. Алимарина, профессор

«10» ноября 2025 г.

 Никулин Александр Владимирович

Подпись Никулина Александра Владимировича заверяю:

Заместитель первого проректора РТУ МИРЭА, к.хим.н., доцент

«10» ноября 2025 г.



Ефимова Юлия Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА - Российский технологический университет" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 119454 г. Москва, проспект Вернадского, дом 78, тел.: +7 499 600-80-80, доб. 31978, электронная почта: nikulin_a@mirea.ru