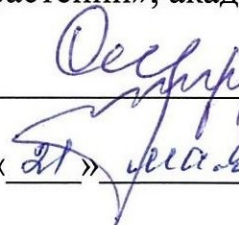


УТВЕРЖДАЮ

Директор

Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-
исследовательский институт
лекарственных и ароматических
растений», академик РАН


« 21 » мая

Н.И. Сидельников

2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» на диссертационную работу Свотина Артёма Александровича «Разработка способов получения и анализ свойств композиций дигидрокверцетина и L-лизина», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени 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 выполненной работы

Разработка новых лекарственных препаратов на основе уже известных биологически активных веществ является перспективным направлением современной фармацевтической науки. В качестве объектов таких исследований могут быть рассмотрены соединения природного происхождения, относящиеся к классу флавоноидов с доказанной эффективностью и безопасностью. Однако, основным ограничением применения данных веществ является низкая биодоступность, обусловленная их малой растворимостью в воде.

Одним из возможных путей решения обозначенной проблемы может служить фазовая модификация, позволяющая без изменения исходной химической структуры соединений повысить его биологическую доступность

по средством повышения растворимости и/или проницаемости за счет изменения фазового состояния исходной субстанции.

Среди разнообразия веществ флавоноидной структуры особый интерес представляет флаванол дигидрокверцетин, который зарегистрирован в Российской Федерации в виде фармацевтической субстанции. Для данного соединения доказана высокая антиоксидантная, противовоспалительная и ранозаживляющая активность, при его минимальной токсичности.

Таким образом, диссертационная работа Свотина А.А., посвященная изучению способов получения композиций на основе дигидрокверцетина и анализу их свойств, является актуальной.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой научно-исследовательской работы на кафедре химии ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по теме «Разработка подходов к анализу, стандартизации, оценке качества, и сертификации биологически активных соединений синтетического и природного происхождения, лекарственных препаратов, медицинских изделий (технологические и экологические аспекты)», номер государственной регистрации 01.200.118796.

Новизна исследования и полученных результатов

На основании информационного анализа и экспериментальных исследований обоснован и предложен новый способ получения композиций на основе природного полифенола дигидрокверцетина с протеиногенной аминокислотой L-лизином. Приоритет новизны данного способа защищен патентом Российской Федерации № 2841264 от 01 августа 2024 г.

Впервые получены и всесторонне охарактеризованы аморфные фазовые экспериментальные образцы модификации дигидрокверцетина в виде

продуктов сухого гриндинга, его лиофилизатов и пленок, обладающие улучшенной растворимостью в воде при комнатной температуре. Предложены оптимальные условия их получения, которые являются ключевым аспектом для возможности внедрения результатов в практику за счет снижения затрат на производство единицы продукта. Важным фактором является стабильность полученных модификаций при хранении в течение 9 месяцев.

Получены новые данные о биологической активности предложенных модификаций. Установлены значения IC₅₀, позволяющие считать полученные в ходе работы объекты безопасными для дальнейшей разработки лекарственных форм на их основе. В результате проведения опытов *in vivo* продемонстрированы выраженные противовоспалительные и ранозаживляющие свойства у модификации дигидрокверцетина в виде пленок.

Таким образом, результаты диссертационного исследования расширяют представления о перспективности модификации биофармацевтических свойств дигидрокверцетина с целью создания новых лекарственных препаратов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Определена номенклатура показателей качества и их норм для составления проекта нормативной документации на продукт сухого гриндинга дигидрокверцетина с L-лизина, на основе которого в дальнейшем возможно получение коаморфных модификаций. Все описанные в работе объекты характеризуются улучшенной растворимостью в воде при комнатной температуре в сравнении с исходным флаванолом, что позволяет в дальнейшем продолжить разработку лекарственных форм на их основе и определяет практическую значимость проведенной работы.

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования данные о природе взаимодействий между природным флаванолом дигидрокверцетином и протеиногенной аминокислотой L-лизином позволили обозначить перспективу реализации фундаментальных результатов на практике.

Обозначенные в работе подходы по модификации биофармацевтических свойств природных полифенолов могут быть в дальнейшем использованы в научно-исследовательской и производственной сферах применимо к другим молекулам данного класса химических соединений.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в постановке цели и задач исследования, планировании теоретической и экспериментальной работы.

Соискателем осуществлен систематический анализ отечественных и зарубежных источников литературы по вопросам модификации биофармацевтических свойств флавоноидов, в ходе которого высказаны предложения по применению различных подходов в зависимости от требуемых фармакокинетических свойств конечного продукта.

При непосредственном участии соискателя выполнен комплекс исследований предложенных модификаций с применением различных физико-химических методов. Разработаны и валидированы методики количественного определения.

Автором проведена обработка и статический анализ экспериментальных данных, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, а также подготовлены публикации по теме исследования и доклады на профильных научных конференциях.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Результаты работы соответствуют п. 1, 2, 3 паспорта научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и отражают развитие научных направлений, связанных с оптимизацией методов фазовой модификации на примере природного флаванолола дигидрокверцетина и

комплексным изучением полученных объектов физико-химическими методами анализа.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования Свотина А.А. могут быть использованы в учебном процессе учреждений высшего образования по профилю специальностей «Фармация», «Биотехнология» и «Медицинская биохимия».

Сформулированные в работе подходы к получению и анализу коаморфных модификаций для повышения биологической доступности флавоноидов можно транслировать на другие флавоноиды и соединения других классов, что в дальнейшем позволит расширить рынок отечественных лекарственных препаратов на основе биологически активных веществ природного происхождения.

Полученные результаты представляют интерес для дальнейших научных исследований по разработке оптимальных лекарственных форм на основе полученных коаморфных модификаций и дальнейшего вывода их на фармацевтический рынок, в частности под брендом «Лавитол», принадлежащим ООО «Аметис», являющегося производителем фармацевтической субстанции «Дигидрокверцетин».

Наряду с этим, успешный результат модификации дигидрокверцетина может быть использован в других профильных учреждениях, занимающихся разработкой лекарственных средств на основе природных соединений.

Публикации по теме диссертации

Основные научные положения диссертационной работы отражены в 19 опубликованных автором работах, в том числе 2 научные статьи в журнале, включенном 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; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1 иная публикация и 12 статей в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, получен патент на изобретение.

Результаты исследования обсуждены на ведущих профильных научных конференциях всероссийского и международного уровней: XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Федеральная территория Сириус, 2024); Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург; 2023, 2024); IX Всероссийской с международным участием конференции «Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образования» (Рязань; 2023); Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань; 2023); Международной научно-практической конференции «Фармация. Вызовы времени» (Витебск; 2021); Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития фармацевтической науки и образования» (Шымкент; 2021); II Международном постерном соревновании «Innovative Ideas of Young Researchers» (Шымкент; 2023); XIX конгрессе «Разработка и регистрация лекарственных средств» (Москва, 2026).

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах текста, содержит 17 таблиц и 49 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, где обсуждаются результаты исследования, материалов и методов, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Библиография включает 215 источников, в том числе 195 – на иностранном языке.

Во введении обозначена актуальность тематики исследования, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описана методология исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту и приведены сведения о степени достоверности работы, апробации результатов и вкладе автора.

Первая глава посвящена систематическому анализу данных научной литературы по теме модификации биофармацевтических свойств флавоноидов, в том числе растворимости и проницаемости. Проведена оценка влияния различных подходов на изменение фармакокинетических параметров на моделях *in vivo*.

Во второй главе описан процесс оптимизации методов получения модификаций, а также обоснован выбор соотношения основного вещества и коформера для достижения наилучшей растворимости.

В третьей главе представлены результаты исследования полученных модификаций с использованием комплекса физико-химических методов анализа, включающего спектральные, термические, рентгеновские и микроскопические методы.

Четвертая глава посвящена разработке и валидации методик количественного определения компонентов композиций методами спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В пятой главе изложены результаты оценки биофармацевтических характеристик полученных объектов: теста «растворение» в условиях *in vitro*, диффузии в агаровый гель, оценки восстановительной способности и цитотоксичности *ex vivo*, а также эксперимента *in vivo* по исследованию ранозаживляющей способности на модели ожога III степени у крыс Wistar.

Шестая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, использованных в работе, реактивов и приборов.

В заключении представлены основные научные результаты проведенного диссертационного исследования и сформулированы выводы, соответствующие поставленным задачам.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом оценивая диссертационную работу, важно отметить, что она представляет собой законченное научное исследование, выполненное на высоком научно-методологическом уровне, и имеет высокую научную и практическую значимость для фармацевтической науки. Публикации автора и автореферат полностью отражают основное содержание диссертации. Все поставленные в работе задачи достигнуты.

Несмотря на общую положительную оценку работы, считаем целесообразным указать на ряд возникших вопросов и замечаний:

1. При сухом grinding дигидрокверцетина и L-лизина смесь приобретает ярко-желтую окраску. С чем, по вашему мнению, это может быть связано, если взаимодействия между этими молекулами не происходит?
2. Почему для подтверждения молекулярного строения изучаемых композиций методом ЯМР-спектроскопии исследован только образец пленок дигидрокверцетина и L-лизина?
3. Чем обусловлена необходимость определения содержания никеля в лиофилизированном образце дигидрокверцетина и L-лизина (ДКВ/ЛИЗл)?
4. Автором исследовались различные варианты модификаций дигидрокверцетина, полученные путем grinding (ДКВ/ЛИЗг), его лиофилизата (ДКВ/ЛИЗл) и пленок (ДКВ/ЛИЗп). В качестве субстанции для получения лекарственных форм предлагается продукт сухого grinding дигидрокверцетина и L-лизина (ДКВ/ЛИЗг). Чем в совокупности обусловлен этот выбор?

5. Крысы Wistar - аутбредные (нелинейные) животные, поэтому в тексте следует писать «...крысы Wistar...», а не «... крысы линии или породы Wistar...» (стр.109, стр.129).

6. Для лучшего восприятия материалов диссертационной работы главу «Материалы и методы» следовало изложить перед экспериментальными главами.

Вышеуказанные вопросы и замечания носят уточняющий характер и не снижают научную и практическую значимость диссертационной работы.

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 научной задачи по фазовой модификации флаванолола дигидрокверцетина для получения новых лекарственных форм, имеющей существенное значение для фармацевтической химии, 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., 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.

Отзыв на диссертационную работу Свотина А.А. обсужден и одобрен на заседании специализированной секции Учёного совета Федерального

государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» по поиску биологически активных веществ и разработке лекарственных растительных препаратов (Протокол № 6 от «21» мая 2026 г.).

Отзыв подготовил:

Руководитель Центра химии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»,
доктор фармацевтических наук
(3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Сайбель Ольга Леонидовна

«21» мая 2026 г.

Подпись доктора фармацевтических наук Сайбель Ольги Леонидовны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»,
кандидат ветеринарных наук



Борисенко Елена Валерьевна

«21» мая 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7,
тел. +7 (495) 388-55-09, адрес электронной почты: vilarnii@mail.ru