

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук

аттестационное дело № 74.01-24/017-2022

решение диссертационного совета от «15» июня 2022 года, № 20

О присуждении Никулину Александру Владимировичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертация «Совершенствование стандартизации субстанций природного происхождения на основе современных инструментальных методов аналитической химии и теоретических методов квантовой химии» в виде рукописи по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия – принята к защите «11» апреля 2022 года (протокол заседания №10/3) диссертационным советом ДСУ 208.002.01 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (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.).

Соискатель Никулин Александр Владимирович, 1983 года рождения, в 2006 году окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова», г. Москва, по специальности «Химия и технология биологически активных соединений», магистр техники и технологии по направлению «Химическая технология и биотехнология».

В 2013 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему «Комбинированные методы определения платины, палладия и золота в природных объектах с использованием новых сорбционных материалов» по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия в диссертационном совете Д 002.109.01 при Институте геохимии и аналитической химии имени В.И. Вернадского» РАН.

С 2014 по декабрь 2021 г. работал в Центре коллективного пользования (Научно-образовательном центре) Федерального государственного автономного образовательного учреждения «Российский университет дружбы народов» (ЦКП (НОЦ) РУДН) в должности заведующего лабораторией физико-химических методов исследований. В настоящее время не работает.

Диссертация на соискание ученой степени доктора наук выполнена на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии ЦКП (НОЦ) РУДН.

Научный консультант:

доктор фармацевтических наук, Потанина Ольга Георгиевна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, кафедра фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Дайронас Жанна Владимировна, доктор фармацевтических наук, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск, кафедра фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов, профессор кафедры

Киселева Татьяна Леонидовна, доктор фармацевтических наук, профессор, Некоммерческая организация «Профессиональная ассоциация

натуротерапевтов», г. Москва, директор Научно-исследовательского центра – президент Некоммерческой организации «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов»

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, г. Москва, заместитель директора

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном главным научным сотрудником отдела химии природных соединений, доктором фармацевтических наук, профессором Даргаевой Тамарой Дарижаповной, указало, что диссертационная работа Никулина Александра Владимировича «Совершенствование стандартизации субстанций природного происхождения на основе современных инструментальных методов аналитической химии и теоретических методов квантовой химии» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения и показана их практическая реализация, направленная на решение важной проблемы фармацевтической науки по совершенствованию методик контроля качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных растительных препаратов.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 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 докторским диссертациям, а ее автор Никулин Александр Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических по специальности – 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Пупыкиной Киры Александровны, доктора фармацевтических наук, профессора, профессора кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа; Кудашкиной Натальи Владимировны, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа; Мараховой Анны Игоревны, доктора фармацевтических наук, доцента, профессора Института биохимической технологии и нанотехнологии (ИБХТН) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва; Гравель Ирины Валерьевны, доктора фармацевтических наук, профессора, профессора кафедры фармацевтического естествознания института фармации им. А.П. Нелюбина федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва; Емшановой Светланы Витальевны, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры биотехнологии и промышленной фармации

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва.

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.

ФГБНУ ВИЛАР Министерства науки и высшего образования выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По результатам исследования соискателем опубликовано 20 работ, общим объемом 7,81 печатных листов, в том числе научных статей в журналах, включенных 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 доктора наук – 6; статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных – 13, обзорная статья в МБД Scopus – 1 .

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. **Никулин А.В.** Разработка и валидация методики определения арбутина в листьях толокнянки методом ВЭЖХ/УФ / **А.В. Никулин**, М.В. Окунева, С.В. Горяинов, О.Г. Потанина // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2019. – Т. 53. – № 8. – С. 29-33. [**Scopus, ВАК**]

2. **Никулин А.В.** Разработка методики определения суммы антоцианов в плодах черники методом ВЭЖХ/УФ / **А.В. Никулин**, М.В. Окунева, О.Г. Потанина, С. Лазар, Р.А. Абрамович // **Биофармацевтический журнал.** – 2020. – Т. 12. – № 5. – С. 20-25. [**Chemical Abstracts, ВАК**]

3. **Nikulin A.V.** Development of a technique for determining cadmium, lead, arsenic with the ETAAS method in medicinal plant raw materials / **A.V.**

Nikulin, O.G. Potanina, M. Alyussef, V.G. Vasil'ev, R.A. Abramovich, O.O. Novikov, N.N. Boyko, A.V. Khromov, E.A. Platonov // Farmacia. – 2021. – Vol. 69. – № 3. – P. 566-575. [Scopus]

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан алгоритм создания новых методик и совершенствования, унификации существующих методик, идентификации и количественного определения действующих веществ с использованием инструментальных методов аналитической химии и теоретических методов квантовой химии в субстанциях природного происхождения для целей стандартизации и контроля качества фармацевтических субстанций природного происхождения.

Предложены новые, оригинальные, валидированные методики: количественного определения элементов методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) и атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией (ЭТААС); количественного определения кремния (в пересчете на SiO_2) в траве хвоща полевого методом спектрофотометрии; определения йодидов в слоевищах ламинарии, а также усовершенствованы и унифицированы методики: количественного определения арбутина с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (ВЭЖХ/УФ); спектрофотометрического количественного определения суммы восстанавливающих сахаров по методу Дюбуа, определения глюкозамина сульфата в геле для наружного применения с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ/МС); определения суммы антоцианов с использованием ВЭЖХ/УФ.

Доказана пригодность новых разработанных методик и усовершенствованных, унифицированных методик для целей стандартизации

и контроля качества, установления нормативов качества, изучения химического состава ЛРС различных морфологических групп, установления строения и идентификации природных соединений.

Доказана пригодность квантово-химического моделирования для объяснения механизма формирования аналитического сигнала в новых оригинальных методиках количественного определения действующих веществ и в усовершенствованных, унифицированных методиках, рекомендуемых для стандартизации и контроля качества фармацевтических субстанций природного происхождения.

Введены современные теоретически обоснованные подходы к разработке новых инструментальных методик анализа ЛРС и совершенствованию, унификации имеющихся методик, основанные на особенностях исследованных объектов и используемых инструментальных методов: АЭС-ИСП, ЭТААС, ВЭЖХ/УФ/МС, спектрофотометрии, ионометрии, квантово-химические методы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказана целесообразность предлагаемых подходов к разработке оригинальных новых, совершенствованию, унификации и валидации методик для стандартизации, контроля качества ЛРС с использованием современных инструментальных методов (АЭС-ИСП, ЭТААС, ВЭЖХ/УФ/МС, ионометрии, спектрофотометрии), которые включают помимо экспериментальных исследований применение теоретических квантово-химических расчетов.

Изложены теоретическая процедура, позволяющая применять методы квантовой химии для совершенствования, унификации существующих методик и при разработке новых методик стандартизации и контроля качества ЛРС.

Изложен новый теоретический алгоритм, позволяющий осуществлять разработку, унификацию оригинальных инструментальных методик

стандартизации и контроля качества фармацевтических субстанций природного происхождения.

Раскрыты перспективы использования полученных результатов не только для определения аналитов, приведенных в работе, но и для разработки методик определения других групп биологически активных веществ в ином ЛРС, в том числе предполагаемого к введению в медицинскую практику.

Изучены возможности применения предлагаемых процедур и предлагаемого алгоритма для разработки новых (для фармакогнозии) методик, позволяющих упростить процедуру анализа в рутинном контроле качества ЛРС, содержащего различные группы биологически активных веществ и элементов.

Теоретически обосновано и проведено усовершенствование условий кислотного разложения анализируемого материала при микроволновом нагреве; условий АЭС-ИСП- и ЭТААС-определения элементов, хроматографических условий определения суммы антоцианов, условий осаждения и очистки комплекса водорастворимых полисахаридов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Внедрены новая спектрофотометрическая методика количественного определения кремния (в пересчете на SiO_2) в траве хвоща полевого, оригинальные унифицированные методики определения суммы восстанавливающих сахаров спектрофотометрическим методом и арбутина методом ВЭЖХ в ЛРС; новые унифицированные методики определения кадмия, свинца, мышьяка методом ЭТААС и суммы антоцианов методом ВЭЖХ в ЛРС (АО «Фармцентр ВИЛАР»); унифицированная АЭС-ИСП методика определения эссенциальных элементов в субстанциях природного происхождения (ЦКП (НОЦ) РУДН).

Определены перспективы последующих фармакогностических исследований в области повышения качества ЛРС.

Предложены новые для фармакогнозии методики, позволяющие упростить процедуру анализа в рутинном контроле качества ЛРС, содержащего одни и те

же группы биологически активных веществ, за счет одинаковых инструментальных условий; процедуры пробоподготовки, при анализе ЛРС на содержание эссенциальных элементов и тяжелых металлов, а также полуколичественной оценки сырья на содержание нитратов и бромидов предложены полностью унифицированные методики.

Созданы проекты ОФС «Определение кадмия, свинца, мышьяка, ртути в лекарственном растительном сырье», ОФС «Определение суммы восстанавливающих сахаров спектрофотометрическим методом», ОФС «Определение арбутина в субстанциях растительного происхождения методом ВЭЖХ», ОФС «Количественное определение суммы антоцианов в субстанциях растительного происхождения методом ВЭЖХ», а также изменение к ФС «Бадана толстолистного корневища».

Представлены перспективы использования предлагаемых новых подходов и оригинальных методик для идентификации природных соединений, стандартизации и контроля качества ЛРС и лекарственных форм на его основе.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Для экспериментальных работ было использовано современное, поверенное оборудование, которое дало возможность получать воспроизводимые результаты; достоверность результатов подтверждена статистической обработкой данных и валидацией методик; квантово-химическое моделирование проведено с использованием современных методов и программ.

Теория построена на глубоком анализе литературных источников и не противоречит имеющимся в настоящее время экспериментальным данным по изучаемой проблематике.

Идея базируется на анализе современного состояния проблемы разработки методик определения действующих веществ и элементов в ЛРС, анализе и обобщении передового опыта зарубежных и отечественных исследований.

Использованы современные инструментальные методы анализа, современные методы сбора и обработки исходной информации, полученной на достаточном количестве объектов исследования с применением пакета прикладных программ (MS Excel).

Личный вклад соискателя состоит в:

Самостоятельном выборе чрезвычайно важной народно-хозяйственной проблемы, напрямую влияющей на здоровье населения страны (обеспечение качества субстанций природного происхождения для изготовления лекарственных средств с использованием современных достижений аналитической и теоретической химии), получении и обобщении многочисленных экспериментальных и расчетных данных на каждой стадии исследования, а именно: в изучении пробоподготовки пробы, в выборе инструментальных условий определения (АЭС-ИСП, ЭТААС, ионометрия, ВЭЖХ/УФ/МС, спектрофотометрия), эффективном сочетании стадии пробоподготовки со стадией инструментального определения, валидации методик, обосновании методик расчета и их реализации для целей квантово-химического моделирования, обобщении и статистической обработки результатов экспериментальных и расчетных данных. В научных исследованиях, выполненных совместно с другими авторами, автором лично проведено планирование экспериментов по разработке методик, выполнен анализ полученных результатов. Вклад автора на всех этапах экспериментальных и теоретических исследований, а также внедрения в практическую деятельность являлся определяющим.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего

