

7	№ 1230/02-23-105
листов	14 10 20 25
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
тел./факс +7(846) 233-10-10	

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора института фармации и биотехнологии (ИФиБ), доктора фармацевтических наук, доцента
Мараховой Анны Игоревны

по диссертации Агафонова Алексея Михайловича на тему: «Разработка нового способа определения степени ненасыщенности некоторых лекарственных и биологически активных веществ», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Ключевой характеристикой, определяющей стабильность, химическую активность и, как следствие, терапевтические свойства масел, является степень ненасыщенности их компонентов. Исторически сложившимся и наиболее распространенным методом ее оценки является определение йодного числа. Однако данный метод обладает существенными недостатками, ограничивающими его применение, особенно для анализа эфирных масел. В качестве перспективной альтернативы выступает метод, основанный на реакции эпоксицирования двойных связей. Этот подход обладает рядом потенциальных преимуществ, таких как высокая селективность (реагент, например, пероксикислота, взаимодействует преимущественно с двойными связями, не затрагивая другие функциональные группы), а также повышенная безопасность за счет использования менее токсичных реагентов по сравнению с галогенами.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна проведенного исследования заключается в комплексной разработке принципиально нового аналитического подхода к оценке степени ненасыщенности субстанций, основанного на реакции эпоксицирования.

Было установлено с применением квантово-химических расчетов, что реакция эпоксицирования пероксикислотами протекает по двухстадийному бирадикальному механизму. Существенным элементом новизны является предложение конкретных методик количественного анализа для жирных

кислот и терпеноидов до сложных природных смесей, таких как жирные и эфирные масла, а также готовых лекарственных препаратов. При этом показана возможность использования пероксикислот, что расширяет практические возможности метода. Универсальность подхода подтверждается его успешным применением к объектам с принципиально разным химическим строением.

Достоверность полученных результатов обеспечивается теоретическим обоснованием, полученным с помощью современных вычислительных методов, а также успешной апробацией разработанных методик на значительном количестве стандартных и многокомпонентных образцов.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, является высокой. Теоретической основой работы послужили фундаментальные положения химии пероксидных соединений, органической химии и аналитической химии. Все разработанные методики и сделанные на их основе выводы имеют комплексное экспериментальное подтверждение.

Обоснованность научных положений обеспечивается последовательным подходом, сочетающим теоретическое моделирование и экспериментальную проверку. Квантово-химические расчеты, подтвердившие бирадикальный механизм реакции эпоксидирования пероксикислотами, служат надежным теоретическим фундаментом для объяснения селективности и кинетики предлагаемого аналитического метода.

Достоверность экспериментальных результатов и выводов подтверждена апробацией разработанных методик на широком круге стандартных индивидуальных соединений (олеиновая, рицинолевая кислоты, α -пинен, лимонен и др.). Корректность методик дополнительно подтверждается получением воспроизводимых результатов с использованием двух разных пероксикислот (пероксидекановой и пероксиоктановой).

Рекомендации по применению разработанных методик для контроля качества готовых лекарственных препаратов являются полностью обоснованными, так как их практическая применимость были доказаны в ходе анализа реальных лекарственных форм. Таким образом, все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, опираются на строгую теоретическую базу и подтверждены значительным объемом экспериментальных данных.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Результаты диссертационного исследования имеют существенное значение для развития фармацевтической химии. Научная значимость работы заключается в установлении механизма реакции эпоксидирования пероксикислотами и создании на этой основе нового аналитического подхода для оценки степени ненасыщенности соединений различной природы. Это открывает перспективы для разработки методов анализа сложных многокомпонентных систем, содержащих ненасыщенные связи.

Практическая ценность исследования подтверждается разработкой конкретных методик анализа, готовых к внедрению в практику контроля качества. Предложенные методы позволяют решить актуальную задачу стандартизации эфирных и жирных масел, для которых в современной фармакопее отсутствуют унифицированные методы количественного определения. Высокая селективность и воспроизводимость методик делают их перспективными для применения в аналитических лабораториях фармацевтических предприятий, контрольно-аналитических центров, а также производителей парфюмерно-косметической продукции и биологически активных добавок.

Полученные автором результаты работы могут быть использованы для разработки проектов нормативной документации, включения в фармакопейные статьи, применения в учебном процессе при подготовке

специалистов фармацевтического профиля, а также в научных исследованиях, связанных с изучением и стандартизацией эфирномасличных субстанций. Теоретические положения и практические разработки диссертации создают основу для дальнейшего совершенствования методов анализа соединений с ненасыщенными связями.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 56 отечественных и 53 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 44 рисунками.

В первой главе представлен литературный обзор по общей характеристике жирных и эфирных масел и методам контроля их качества.

Вторая глава описывает материалы и методы исследований.

Третья глава посвящена квантово-химическому исследованию механизма реакции эпексидирования некоторых терпеноидов пероксиуксусной и пербензойной кислотами. Исследован механизм реакции эпексидирования эвгенола и изоэвгенола пероксиуксусной и пербензойной кислотами, а также представлены данные по квантово-химическому изучению механизма реакции эпексидирования гераниола и лимонена пероксиуксусной и пербензойной кислотами.

В четвертой главе описаны методики получения монопероксикарбоновых кислот.

Пятая глава представляет данные определения ненасыщенности масел по реакции эпексидирования пероксикарбоновыми кислотами различными методиками: определения ненасыщенности масел при помощи пероксидекановой кислоты, по реакции эпексидирования пероксидекановой кислотой, по реакции эпексидирования пероксидекановой кислотой. Также в главе приведены результаты количественного определения ненасыщенности

эфирных масел по реакции эпокси́дирования пероксидекановой и пероксиоктановой кислотой.

В шестой главе рассмотрено применение реакции эпокси́дирования при анализе лекарственных средств на основе эфирных масел.

По теме диссертации опубликовано 6 работ, 3 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получен положительный результат формальной экспертизы заявки на изобретение №2024118798/04(041748) от 29.07.2024 на определение ненасыщенности жирных и эфирных масел реакцией эпокси́дирования.

Данные диссертации используются в практической работе ФКП «Армавирская биофабрика», а также в учебном процессе на кафедрах ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки.

Вопросы и замечания:

1. Вы получили новые данные впервые по кинетике реакции эпокси́дирования в принципе или впервые конкретно для жирных кислот и эфирного масла?
2. Проводили ли Вы сравнение данных по предложенному Вами методу и методу ВЭЖХ-ДМД-МС, предложенного О.В. Тринеевой и А.И. Сливкиным?
3. Кинетический метод определения ненасыщенных соединений в смесях подразумевает расчет их общего содержания по данным йодометрического титрования. Насколько точны эти результаты, если йодометрическое титрование не селективно по отношению к двойным связям?
4. На странице 45 указано, что наибольшая спиновая площадь локализована на атомах C2 и O27. O 27 это какой именно атом?
5. На странице 50 высказано предположение, что «при использовании апротонных растворителей появляется ориентирующий эффект аллильной системы». Поясните почему вы так считаете.

6. На странице 45 в таблице 4 указано что активационные параметры имеют близкие значения, однако разница в $\Delta H_{\text{акт}}$ и $\Delta G_{\text{акт}}$ по таблице 6 несущественно отличается от величин, указанных в табл. 4. На каком основании сделан вывод, что преимущество имеет эпексидирование по связям С6 =С7?
7. Чем на ваш взгляд обусловлено одинаковое рекомендуемое время реакции жирных масел при взаимодействии с кислотой пероксидекановой для всех анализируемых масел, кроме рыбьего жира (таблица 18)?
8. Данный экспериментальный определения йодных чисел для оливкового масла сырца и для подсолнечного масла не входят в диапазоны указанных рекомендуемых значений (таблица 21). Это свидетельствует о некачественности образцов или о том, что реакция эпексидирования пероксиапроновой кислотой для этих образцов не подходит?
9. В тексте диссертации представлены не все ссылки на источники литературы.
10. На рисунке 21 непонятна нумерация представленных на графике кривых.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата диссертации Агафонова А.М. полностью соответствует основным положениям и выводам работы.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Агафонова Алексея Михайловича на тему: «Разработка нового способа определения степени ненасыщенности некоторых лекарственных и биологически активных веществ», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических

наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии по изучению нового способа определения степени ненасыщенности некоторых лекарственных и биологически активных веществ.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Агафонова Алексея Михайловича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Агафонов Алексей Михайлович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры фармации и биотехнологии института фармации и биотехнологии Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы",

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, marakhova-ai@rudn.ru; +7(499)936-86-25, доп. 2317

доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

доцент

«01» октября 2025 г.

Марахова Анна Игоревна

Подпись Мараховой Анны Игоревны удостоверяю:
Ученый секретарь Ученого совета РУДН,
доктор исторических наук, профессор

*С отзывом ознакомлен
14.10.2025*



К.П. Курылев