

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
Первый Московский  
государственный  
медицинский университет  
имени И.М. Сеченова  
ОГРН 1027739291580  
ИНН 7704047505 КПП 770401001  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,  
г. Москва, 119991  
тел. 8 (499) 248-05-53  
№ 02.04-17/118  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

Химический факультет ФГБОУ ВО  
Московского государственного  
университета имени М.В. Ломоносова  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва  
119991, ГСП-1  
Д 501.001.88

Ученому секретарю, к.х.н.,  
Моногаровой О.В.

**Уважаемая Оксана Викторовна!**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Шевляковой Олеси Александровны на тему: «Определение флавоноидов горянки и их метаболитов методом тандемной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованием п.24 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 и направлен в диссертационный совет Д 501.001.88. при ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Сведения о ведущей организации: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ректор- член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко Петр Витальевич (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр.2; 8(495) 609-14-00; e-mail: rektorat@mma.ru).

Проректор по научной деятельности  
ГБОУ ВПО «Первый Московский  
государственный медицинский  
университет имени И.М.Сеченова»  
д.м.н., профессор



Шевченко С.Б.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
**Первый Московский  
государственный  
медицинский университет  
имени И.М. Сеченова**  
ОГРН 1027739291580  
ИНН 7704047505 КПП 770401001  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,  
г. Москва, 119991  
Тел.: 8 (499) 248-05-53

№ *01.04-17/2015*

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**В Диссертационный совет Д 501.001.88  
по химическим наукам  
при ФГБОУ ВО  
«Московский государственный  
университет имени М.В. Ломоносова»  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва  
119991, ГСП-1**

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 июня 2016 г. № 385 государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации переименован в федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проректор по научной работе  
и профессиональному образованию  
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
д.м.н., профессор



*Шевченко*  
С.Б.Шевченко





**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

**П Р И К А З**

23 июня 2016 г.

№ 385

Москва

**Об утверждении устава  
федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

В соответствии с Положением о Министерстве здравоохранения Российской Федерации, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. № 608, постановлением Правительства Российской Федерации от 26 июля 2010 г. № 539 «Об утверждении Порядка создания, реорганизации, изменения типа и ликвидации федеральных государственных учреждений, а также утверждения уставов федеральных государственных учреждений и внесения в них изменений» и распоряжением Правительства Российской Федерации от 19 июля 2012 г. № 1286-р **п р и к а з ы в а ю:**

1. Переименовать государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации в федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Утвердить прилагаемый устав федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – Устав).

3. Ректору государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации Глыбочко Петру Витальевичу:

в месячный срок обеспечить в установленном порядке государственную регистрацию Устава;

в десятидневный срок после государственной регистрации представить в Департамент инфраструктурного развития и государственно-частного партнерства нотариально заверенную копию Устава и нотариально заверенную копию листа записи Единого государственного реестра юридических лиц о внесении записи о государственной регистрации изменений, вносимых в учредительные документы юридического лица.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения Российской Федерации С.А. Краевого.

Министр

*Сиверцов*

В.И. Скворцова



КОПИЯ ВЕРНА  
Начальник Общего отдела *Ю.В. Кулемина*  
*24 июня 2011 г.*



### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Шевляковой Олеси Александровны на тему: «Определение флавоноидов горянки и их метаболитов методом тандемной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

<p>Полное и сокращенное название ведущей организации</p>	<p>Полное наименование: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации Сокращенное наименование: ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России</p>
<p>Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации</p>	<p>РЕКТОР Петр Витальевич Глыбочко Член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор</p>
<p>Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы</p>	<p>Шевченко Сергей Борисович Доктор медицинских наук, Медицинские науки Специальность 14.01.15 –Травматология и ортопедия Профессор Проректор по научной работе и профессиональному образованию Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации Согласен на обработку персональных данных</p>
<p>Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Кузьменко Алексей Николаевич Кандидат химических наук, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	<p>1. Д.А. Доброхотов, А.Н. Кузьменко, О.В. Нестерова, В.Ю. Решетняк, В.А. Попков, Е.Б. Пашкова, А.В. Пирогов. Компонентный состав экстрактов растений, входящих в состав сбора для лечения заболеваний пародонта // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2011. Т. 52. № 2. С. 149-153. 2. А.Н. Кузьменко, В.Ю. Решетняк, В.А. Попков, Е.Б. Пашкова, А.В. Пирогов. Сочетание двух хроматографических методов для изучения химического состава лекарственных растений // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2011. Т. 52. № 5. С. 394-399.</p>

	<p>3.И.В. Ковальский, И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Никулина, А.В. Беляцкая, Ю.Я. Харитонов, Н.Б. Фельдман, С.В. Луценко, В.В. Грих. Изучение растворимости рутина из твёрдых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 47. № 11. С. 42-45.</p> <p>4. И.В. Ковальский, И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Никулина, А.В. Беляцкая, Ю.Я. Харитонов, Н.Б. Фельдман, С.В. Луценко. Механизмы фармакологического действия рутина (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48. № 2. С. 3-6.</p> <p>5. А.Н. Кузьменко, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Пирогов. Алгоритм выбора веществ-маркеров при газохроматографическом анализе лекарственного растительного сырья // Вестник Московского Университета. Серия 2. Химия. 2014. Т. 55. № 4. С. 214-218.</p> <p>6. А.А. Грознов, О.В. Нестерова, Е.А. Абизов, А.А. Матюшин, А.Н. Кузьменко, В.А. Качулин Изучение эффективности экстракта пименты в комплексной гигиене полости рта и разработка метода выявления маркерных веществ // Вестник Московского университета серия 2. Химия. 2015. Т. 56. № 5. С. 319-322.</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	119991
Объект	ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Город	Москва
Улица	ул. Трубецкая
Дом	д.8, стр. 2
Телефон	8 (495) 609-14-00
e-mail	rektorat@mma.ru
Web-сайт	http://www.mma.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной работе  
и профессиональному образованию  
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
д.м.н., профессор

« 7 » сентября 2016г.



*С.Б. Шевченко*

С.Б. Шевченко

*Шевченко*



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени И. М. СЕЧЕНОВА**

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
и профессиональному образованию  
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России, д.м.н., профессор



С.Б. Шевченко

« 7 » сентября 2016 г

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Шевляковой Олеси Александровны  
«**Определение флавоноидов горянки и их метаболитов методом  
тандемной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения**»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 02.00.02 – Аналитическая химия

#### Оценка актуальности темы диссертационной работы

Проблема обнаружения и идентификации биологически активных соединений в растительных материалах, широко используемых в традиционной медицине, является одной из значимых в аналитической химии. В настоящее время наиболее информативным, чувствительным и надежным методом, способным решить данную проблему, является высокоэффективная жидкостная хроматомасс-спектрометрия (ВЭЖХ–МС), сочетающая возможности высокоселективного разделения смесей и идентификацию компонентов по сигналам молекулярных и фрагментных

ионов. Однако ограниченность информации о масс-спектральных характеристиках биологически активных компонентов растительного сырья делает задачу обнаружения и идентификации соединений весьма сложной и трудоемкой. По этим причинам диссертационная работа Шевляковой О.А., посвященная разработке способа определения флавоноидов горянки (*Epimedium*) и их метаболитов методом тандемной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения, несомненно, является актуальной.

#### **Новизна исследований и полученных результатов**

Анализ описанных в литературе подходов обнаружения и идентификации биологически активных соединений растительного сырья на примере флавоноидов растений рода *Epimedium*, проведенный соискателем, позволил сделать вывод о предпочтении метода ВЭЖХ–МС/МС. Изучены процессы формирования масс-спектров флавоноидов горянки и установлены закономерности, связывающие структуру аналитов с фрагментными ионами в масс-спектрах, а также выявлены характеристичные сигналы соединений данного класса. На основании полученных данных, автором предложен способ детектирования и алгоритм, позволяющий проводить обнаружение структурных фрагментов флавоноидов горянки, заключающийся в получении тандемных масс-спектров в режиме зависимого сканирования ионов-продуктов с предварительно установленными значениями нейтральных потерь. Применение разработанного подхода позволило обнаружить в моче крыс шесть метаболитов, не описанных ранее в литературе, и предложить их возможные структуры.

Важным достоинством диссертационного исследования является разработка селективного способа определения икариина, икаритина, икаризидов I, II, эпимединов А, В, С в сложных реальных объектах, позволяющего контролировать состав растительного сырья и готовых форм препаратов ввиду их разнообразия и распространения фальсификатов.

В работе подобраны условия подготовки проб мочи, позволяющие минимизировать влияние матрицы и обеспечивающие высокое извлечение аналитов из биологических образцов.



Несомненный интерес вызывает разработанный соискателем способ извлечения флавоноидов горянки сверхкритическим диоксидом углерода, позволяющий значительно увеличить выход целевых компонентов по сравнению с описанными в литературе методами экстракции.

#### **Значение результатов диссертации для науки и производства**

На основании полученных в диссертационной работе Шевляковой О.А. результатов разработана, аттестована и внесена в реестр аттестованных методик измерения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии «Росстандарт» методика измерений содержания икариина, икаритина, икаризида I, икаризида II, эпимедина А, эпимедина В и эпимедина С в биологически активных добавках методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением тандемной масс-спектрометрии (№6.00163/2-28-2016 от 28.03.16). Данная методика внедрена в практику работы ФГУП «НЦ «Сигнал».

В практическом отношении разработанный автором способ представляет несомненный интерес для контроля качества растительного сырья и лекарственных средств на его основе, а также для выявления фактов фальсификации.

#### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа Шевляковой О.А. состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты и обсуждение», выводов и списка цитируемой литературы (214 наименований). Работа изложена на 132 страницах машинописного текста (без учета приложения), содержит 29 рисунков и 21 таблицу. Приложение включает 7 рисунков, 1 таблицу и 1 методику на 47 страницах.

Во введении автором сформулированы актуальность, цели и задачи исследования.

В обзоре литературы обобщены и систематизированы сведения о флавоноидах, входящих в состав горянки. Описаны существующие способы извлечения биологически активных компонентов из растительного сырья, систематизированы данные более ранних работ по обнаружению и

идентификации соединений, входящих в состав растений из рода *Epimedium*, отмечены достоинства и недостатки рассмотренных подходов.

Обзор литературы позволяет оценить правильность выбранного способа определения флавоноидов горянки в растительных материалах и продуктах на его основе.

Во второй главе перечислены материалы и методы, применявшиеся в работе, и описаны методики экспериментов. Необходимо отметить, что автор в своей работе использовал современное высокотехнологическое аналитическое оборудование (высокоэффективный жидкостной хроматограф с гибридным масс-спектрометром QExactive с квадрупольным масс-анализатором и с орбитальной ионной ловушкой высокого разрешения («Thermo Scientific», США) и высокоэффективный жидкостной хроматограф с трибридным масс-спектрометром Orbitrap Fusion с квадрупольным масс-анализатором, с линейной ионной ловушкой и с орбитальной ионной ловушкой высокого разрешения («Thermo Scientific», США), направленное, главным образом, на работу с соединениями неизвестной структуры.

В экспериментальных главах диссертационной работы последовательно и логично изложены результаты исследований. Соискатель тщательно и скрупулезно спланировал и выполнил работу. Автором исследованы процессы ионизации биологически активных компонентов горянки, определены характеристичные ионные переходы и оптимизированы условия фрагментации. Апробация разработанной автором методики измерений содержания икариина, икаритина, икаризида I, икаризида II, эпимедина А, эпимедина В и эпимедина С проведена посредством анализа трех образцов, содержащих горянку (высушенного этанольного экстракта горянки коротконожкой (*Epimedium brevicornum*), гранулированного чая с экстрактом горянки корейской (*Epimedium koreanum*) и настойки из горянки корейской (*Epimedium koreanum*)).

Соискатель детально и аргументировано объяснил выбор способа подготовки проб мочи: определил коэффициенты извлечения аналитов и матричные факторы.



Большое внимание в диссертационном исследовании уделено поиску метаболитов, установлению возможных структур соединений на основании хроматомасс-спектрометрических данных.

В целом работа представляет завершённое оригинальное научное исследование. Достоверность и надёжность результатов не вызывает сомнений. Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, поставленная цель достигнута, а задачи успешно решены. Соискатель демонстрирует хорошее владение материалом исследований. Основные результаты работы изложены в 10 публикациях (5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 5 тезисов докладов) и обсуждены на профильных научно-технических конференциях.

### **Вопросы и замечания**

1. Из нескольких десятков флавоноидов, входящих в состав горянки (табл.1 стр. 13), автором достаточно подробно исследованы 7 соединений. Рекомендую в связи с этим более аргументированно обосновать причины выбора данных веществ.

2. При переносе таблицы (на стр. 13-14, 20-21, 27-28 и т.д. по тексту) на несколько страниц лучше добавить номера столбцов на каждую из страниц.

Указанные замечания не снижают общего высокого уровня диссертационной работы и не влияют на ценность и значимость полученных результатов.

### **Заключение**

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, о том, что диссертационная работа Шевляковой Олеси Александровны «Определение флавоноидов горянки и их метаболитов методом тандемной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача определения флавоноидов горянки и их метаболитов, что соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор

заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Отзыв составлен профессором кафедры аналитической, физической и коллоидной химии фармацевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации кандидатом химических наук, доктором фармацевтических наук А.Н. Кузьменко.

Отзыв заслушан, обсуждён и одобрен на заседании кафедры аналитической, физической и коллоидной химии ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России, протокол № 1 от 30 августа 2016 г.

Профессор кафедры аналитической,  
физической и коллоидной химии  
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России,  
кандидат химических наук  
(02.00.02 – Аналитическая химия),  
доктор фармацевтических наук  
(14.04.02 – Фармацевтическая химия,  
фармакогнозия)



Кузьменко Алексей Николаевич

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр.2.  
8 (499) 165-37-18  
e-mail: kuzmenko.mma@mail.ru

Подпись Кузьменко А.Н. «заверено»  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна