

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, доцента Сысоевой Марии Александровны о диссертационной работе Сидоровой Марты Валерьевны «Разработка и исследование комплексов фитиновой кислоты с биологически активными аминами как компонентов гидрофильных гелей», представленной в диссертационный совет Д 208.085.06 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы.

Диссертационная работа М.В. Сидоровой посвящена получению высокоэффективных лекарственных средств на основе фитиновой кислоты и биогенных аминов и выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России (номер государственной регистрации 01201063248) по научной проблеме «Разработка и исследование новых лекарственных средств на основе природных и синтетических веществ».

Фитиновая кислота содержится в масличных, злаковых и бобовых культурах и является запасным источником фосфора в растительных тканях, в особенности в оболочке злаковых и других семян, но фосфор фитиновой кислоты для человека не является биодоступным.

В пищевой промышленности фитиновая кислота известна как добавка природного происхождения E391. В промышленных масштабах фитиновую кислоту E391 получают из растений. В странах СНГ до 2008 года антиоксидант E391 использовался в винодельческой отрасли пищевой индустрии для удаления железа из виноматериалов, как фильтрующий и осветляющий материал, сорбент и флокулянт. Исследования, проведенные в 2008 году, показали, что пищевая добавка E391 заметно снижает способность организма всасывать жизненно важные микроэлементы, такие как калий, фосфор, цинк, магний и т.д., что негативно сказывается на здоровье человека, регулярно получающего её в своем рационе, поэтому с 2008 года добавлять E391 в продукты питания запрещено.

В качестве лекарственного препарата фитин используется до настоящего времени. В его состав входит смесь солей инозитфосфоновых кислот (Mg^{2+} , Ca^{2+}). Фитин обладает остеогенным, гемопозитическим действиями, улучшает функции нервной системы при патологиях, вызванных недостатком фосфора, обладает липотропным действием и обеспечивает профилактику онкологических заболеваний. Его назначают при истерии, неврастении, импотенции, астении, артериальной гипотонии, скрофулезе, остеомалации, рахите, гипотрофии. В дерматологии фитин играет роль биогенного стимулятора, позволяющего улучшить внешний вид кожи и устранить воспаления. Его применяют для лечения себореи, дерматозов, сопровождающихся нарушением функций нервной системы и печени, поседении волос и облысения. В косметологии фитиновую кислоту используют для пилинга, который мягко и глубоко очищает кожу, избавляя от излишней пигментации и воспалений.

Фитин широко распространён в природе, большое его количество содержится в телятине, сердце, мозге, рыбе, молоке, зелёном горошке, пшеничных отрубях. В

организме соли инозитфосфорных кислот преобразуются до глюкуроновой кислоты, которая затем окисляется. С мочой выводится около 12 мг инозита в сутки. Суточная потребность организма в солях инозитфосфорных кислот — около 1–2 г. В крови содержится 0,37–0,76 мг% свободного инозита.

Фитиновая кислота является высокореакционным соединением, особенно в образовании комплексов с поливалентными ионами металлов. Это с одной стороны, препятствует усвоению ионов металлов в желудочно-кишечном тракте, с другой стороны, представляет интерес для разработки на её основе новых лекарственных средств. Особый интерес представляет получение комплексов фитиновой кислоты, которые по аналогии с фитином, могут проявлять различную терапевтическую активность. Увеличение растворимости фитиновой кислоты за счет комплексообразования, и соответственно улучшение её биодоступности является актуальной задачей, которую можно решить в рамках фармацевтической химии. В работе для этого разработаны способы получения комплексов фитиновой кислоты с биогенными аминами – ксимедоном, глюкозамином и трисамином, определена их структура, разработан гель, на основе фитиновой кислоты и ксимедона – «Ксифит», показаны его высокие репаративные и антиоксидантные свойства.

Структура диссертации и её содержание.

Диссертация включает введение, четыре главы, выводы, список использованных источников, приложения. Работа изложена на 166 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, 48 рисунков, 5 схем. Список использованных источников состоит из 184 литературных ссылок.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулирована цель и поставлены задачи, охарактеризованы научная новизна, практическая ценность, внедрение результатов исследования, личный вклад автора и степень апробации работы.

В первой главе приведен обзор литературы, который написан очень тщательно. После каждого раздела приведены выводы, которые обобщают материал и позволяют выбрать направление дальнейшего исследования. Он начинается с описания физико-химических свойств фитиновой кислоты, её комплексов с металлами и лигандами органической природы - аминами, углеводами, белками. Рассмотрены возможные структуры комплексов и образующие их связи. Показано, что большую роль в образовании комплексов фитиновой кислотой с различными агентами органической и неорганической природы играет рН среды.

Представлены фармакологические свойства фитиновой кислоты и фитатов. Автором систематизирован материал по терапевтическим свойствам этих соединений, которые приведены в таблице. Такой прием наглядно демонстрирует широкий спектр проработанных источников литературы и разнообразие активности, проявляемые фитиновой кислотой и фитатами. В том числе, например, они могут быть применены в профилактике онкологических заболеваний, или нормализовать работу сердца, печени, почек, кальциевый обмен и быть использованы на ранних стадиях развития ВИЧ.

Подробно рассмотрены процессы, связанные с образованием свободных радикалов, систем защиты от них в клетках нашего организма, и роль фитиновой кислоты в качестве антиоксиданта. Она заключается в способности фитиновой

кислоты как хелатировать металлы, участвующие в процессах генерации перекисного окисления липидов, так и активировать супероксиддисмутазу, способствующую переходу ксантиноксидазы в ксантиндегидрогеназу, не инициирующую перекисное окисление липидов, и в целом, способствует балансу про- и антиоксидантной системы в организме человека.

Показано, что метаболизм фитиновой кислоты в организме человека осложняется отсутствием в нем фитаз, способных расщеплять фитиновую кислоту и фитаты, поступающих с пищей, с высвобождением фосфатов. Это осложняет её усвоение в желудочно-кишечном тракте, а также приводит к снижению усвоения ионов металлов, углеводов, липидов, белков пищи за счет комплексообразования с нею. Сделан вывод о том, что поскольку фитиновая кислота может выполнять функцию антиоксиданта в организме человека, то при разработке лекарственных средств на её основе необходимо повысить её биодоступность.

Для решения этой задачи автором выбраны биологически активные амины – метаболиты широкого спектра действия, такие как ксимедон, глюкозамин и трисамин. Приведены их физико-химические и фармакологические свойства. Показано, что определенные реакционные группы в этих соединениях могут участвовать в комплексообразовании с фитиновой кислотой в определенных диапазонах pH. Кроме того, при разрушении таких комплексов, после усвоения в организме человека, эти амины могут выполнять определенные функции по нормализации физиологических процессов. Ксимедон обладает антиоксидантными, противовоспалительными, репаративными и иммуномодуляторными свойствами; глюкозамин способствует уменьшению дегградации коллагена хряща; трисамин обладает буферными свойствами и изоосмотичен плазме крови, способен проникать через клеточные мембраны, и устранять внутриклеточный ацидоз.

В обзоре представлен широкий спектр аналитических методов качественного и количественного определения фитиновой кислоты, её комплексов и аминов. Для фитиновой кислоты, это в первую очередь её цветные реакции с катионами железа, лежащие в основе спектральных методов её определения. Из современных методов анализа подробно обсуждены применение ³¹P-ЯМР, ВЭЖ-хроматографии для анализа фитиновой кислоты в гидролизатах и изолятах из бобов, миндаля, жареного арахиса. Для анализа аминов: ксимедона – используют ИК- и электронную спектроскопию, ВЭЖ-хроматографию а также качественную реакцию с перманганатом калия в щелочной среде с образованием голубовато-зелёного быстроисчезающего окрашивания; реакции с образованием окрашенных продуктов лежат в основе количественного определения глюкозамина гидрохлорида фотоколориметрированием и методами ВЭЖ хроматографии с использованием УФ-детектора; для определения трисамина чаще используют нингидриновую или биуретовую реакции, с последующей спектрофотометрией, или реакции диазотирования и азосочетания, лежащих в основе титриметрических методов.

Вторая глава – «Объекты, методы и аналитические методики исследования» содержит пять разделов. В них приведены материалы и приборы, использованные в экспериментальной работе. Подробно изложены методы: выделения комплексов фитиновой кислоты с аминами и анализа фитиновой кислоты, аминов и их комплексов; получения гидрофильного геля комплекса фитиновой кислоты с ксимедоном и медико-биологические исследования полученных комплексов *in vitro* и *in vivo*. Из современных инструментальных методов анализа в работе применены ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР и ³¹P-ЯМР, ИК- и электронная спектроскопия,

ВЭЖ-хроматография. Проведена статистическая обработка полученных результатов.

Третья глава посвящена синтезу и исследованию физико-химических свойств комплексов фитиновой кислоты с аминами. В ней подробно описано образование комплексов фитиновой кислоты с ксимедоном, глюкозамина гидрохлоридом и трисамином в водной среде, что фиксировалось в различных диапазонах pH с помощью потенциометрии и электронной спектроскопии. Вид кривых титрования фитиновой кислоты ксимедоном и трисамином схожи, что свидетельствует об образовании сопряженных ксимедону и трисамину кислот вследствие реакций переноса протона, что свидетельствует о том, что в образовании комплексов фитиновой кислоты с этими аминами большой вклад вносит донорно-акцепторное взаимодействие и водородное связывание. Рассчитан $pK(K_{сиH^+})=3,25$ сопряженной ксимедону кислоты в реакции с фитиновой кислотой и хлористоводородной кислотой. В случае комплекса фитиновой кислоты с глюкозамина гидрохлоридом, наиболее вероятно, образуются соединения солевого типа, стабилизированные хлорид-ионом.

Наиболее подробно исследованы комплексы фитиновой кислоты с аминами в твёрдом состоянии. С помощью ПК-УФ-ИН-, ИС и ЗИР-ЯМР спектроскопии. Установлено, что: комплексы фитиновой кислоты с ксимедоном образуют H-ассоциированные агрегаты, в которых катионная часть представлена протонированной формой ксимедона, они аналогичны комплексам, образующимся по типу «гость-хозяин», в котором роль «хозяина» выполняет фитиновая кислота; комплексы фитиновой кислоты с глюкозамина гидрохлоридом представляют собой соединения солевого характера со стехиометрией глюкозамин гидрохлорид: трисамин 5:1, а в комплексах фитиновой кислоты с трисамином взаимодействие происходит по аминогруппе, стехиометрия комплекса зависит от условий приготовления и соотношение трисамин : фитиновая кислота и лежит в интервале от 5:1 до 10:1.

Применены различные подходы для определения антиоксидантной активности фитиновой кислоты и её комплексов с аминами *in vitro*, в условиях, приближенных к реальным, происходящим *in vivo*. Для этого антиоксидантные свойства анализируемых образцов на плазме крови человека изучались методом биохемилюминесценции, индуцированной реакцией Фентона. Проведены исследования антиоксидантных свойств (скорость нормализации свободно-радикального окисления (СРО)) фитиновой кислоты в диапазоне концентраций 5мМ-100мМ. Установлено, что максимальные антиоксидантные свойства этого соединения наблюдается в концентрации 10 мМ и превышают эти свойства у контрольного образца на 21%. Полученные данные подтверждены тем, что содержание одного из продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), малонового диальдегида в плазме крови, было минимальным и наблюдалось увеличение активности супероксиддисмутазы в 2,5 раза при добавлении этой же концентрации фитиновой кислоты.

Антиоксидантные свойства (скорость нормализации СРО) комплексов фитиновой кислоты с аминами (растворы, содержащие 10 мМ фитиновой кислоты и 1:5 раствор глюкозамина, или 1:6 раствор ксимедона, или 1:10 раствор трисамина) имеют практически такие же значения, как и у фитиновой кислоты. Автор объясняет это тем, что в этих условиях фитиновая кислота с большей вероятностью образует комплексы с ионами металлов, чем с аминами. С другой

стороны, в работе приведены данные об увеличении каталитической активности СОД под действием комплекса фитиновой кислоты с ксимедоном более чем в два раза, по сравнению фитиновой кислотой и с контролем. Это свидетельствует о его высоких антиоксидантных свойствах. Исследована интенсивность ПОЛ в плазме крови в образцах содержащих ксимедон, фитиновую кислоту и комплекс фитиновой кислоты с ксимедоном. Установлено, что в большей степени этот процесс инициирует сама фитиновая кислота (на 38%). Комплекс фитиновой кислоты с ксимедоном повышает интенсивность ПОЛ в плазме крови на 21%, а для ксимедона этот показатель находится на уровне с контролем.

Сопоставление динамики изменения антиоксидантной активности и ПОЛ позволило установить, что введение ксимедона, повышает антиоксидантную активность крови на 11,3% при сохранении исходного уровня интенсивности процессов липопероксидации. Фитиновая кислота способствует более сбалансированному нарастанию ПОЛ и антиоксидантной активности на 30 и 37% соответственно. Автор связывает такие изменения с адекватностью ответа про- и антиоксидантных систем крови здорового человека при введении этого вещества. Комплекс фитиновой кислоты с ксимедоном в большей степени стимулирует рост антиоксидантной активности, по сравнению с инициацией ПОЛ. Показано увеличение уровня этих показателей на 30 и 20% относительно контрольного образца, что позволило охарактеризовать рассматриваемый комплекс как соединение, обладающее преимущественно антиоксидантным действием.

В четвертой главе «Разработка противоожогового геля комплекса фитиновой кислоты и ксимедона» обоснованы компоненты рецептуры геля, приведены лабораторная технология приготовления геля и аналитические методы определения его компонентов с подробной схемой пробоподготовки, а также методы установления подлинности и количественного определения активных компонентов в лекарственной форме «Ксифит». Освещены разработанные нормы качества и валидационные характеристики методик определения ксимедона, фитиновой кислоты, натрия гиалуроната, нипагина и трисамина в геле «Ксифит», которые составляют основу спецификации и фармакопейной статьи на противоожоговый гель «Ксифит», приведенной в приложении 1. В этой главе подробно изложены результаты определения репаративных свойств геля на основе комплекса фитиновой кислоты и ксимедона. Исследование эффективности действия гидрофильных гелей с фитиновой кислотой в эксперименте на крысах показало, что наружное применение гелей на основе фитиновой кислоты и ксимедона при лечении ожоговой раны способствует более быстрой эпителизации поверхности ожога, по сравнению с гелями с фитиновой кислотой или с ксимедоном и лекарственным препаратом Декспантенолом. Площадь воспаления по истечении 10 суток при нанесении геля на основе фитиновой кислоты и ксимедона составляла 40 мм², а Декспантенола - 80 мм². Изучены процессы ПОЛ *in vivo* на плазме крови крыс, что позволило установить эффективность действия новых фармацевтических композиций и она обусловлена высоким значением общей антиоксидантной активности гелей на основе фитиновой кислоты и ксимедона со снижением продуктов липопероксидации в плазме крови на примере малонового диальдегида.

Выводы диссертации сформулированы корректно, и соответствуют поставленным целям и задачам.

Научная новизна исследований и практическая значимость диссертационной работы

Впервые получены комплексы фитиновой кислоты и биогенных аминов и установлена их структура.

Показано, что комплексы фитиновой кислоты с ксимедоном и трисамином в водной среде образуются за счет донорно-акцепторного взаимодействия и водородного связывания, а комплекс фитиновой кислоты с глюкозамина гидрохлоридом является соединением солевого типа.

Установлено, что в твёрдом состоянии - комплексы фитиновой кислоты с ксимедоном образуют Н-ассоциированные агрегаты, построенные по типу «гость-хозяин», в которых роль «хозяина» выполняет фитиновая кислота; комплексы фитиновой кислоты с глюкозамина гидрохлоридом представляют собой соединения солевого характера со стехиометрией глюкозамин гидрохлорид: трисамин 5:1; в комплексах фитиновой кислоты с трисамином взаимодействие происходит по аминогруппе, стехиометрия комплекса зависит от условий приготовления и соотношение трисамин : фитиновая кислота и лежит в интервале от 5:1 до 10:1.

Впервые в исследованиях *in vitro* на плазме крови человека установлено, что по скорости нормализации свободно-радикального окисления, по отношению к процессам липопероксидации и по положительному влиянию на активность супероксиддисмутазы комплексы фитиновой кислоты с ксимедоном проявляют более сильное антиоксидантное действие по сравнению фитиновой кислотой и её комплексами с глюкозамина и трисамином.

Впервые предложена рецептура геля на гидрофильной основе натрия гиалуроната, ксимедона, фитиновой кислоты, нипагина и трисамина – «Ксифит», приведена лабораторная технология приготовления геля. Разработаны валидационные характеристики методик определения всех компонентов в геле «Ксифит», а также нормы качества и спецификация на предложенный состав.

Доказаны его высокая осмотическая активность *in vitro*, высокая эффективность репаративного действия в эксперименте на крысах при моделировании термического ожога и высокое значение общей антиоксидантной активности *in vivo* (по снижению содержания малонового диальдегида в плазме крови, по сравнению с контролем).

Согласно актам, приведенным в приложении, результаты работы использованы в учебном процессе и научно-исследовательской работе в «Нижегородской государственной медицинской академии» и «Нижегородском медицинском базовом колледже», а также внедрены в производство на ООО «СОЗИДАТЕЛЬ».

Материалы диссертационной работы М.В. Сидоровой могут быть использованы в высших учебных заведениях и специализированных колледжах Российской Федерации для преподавания дисциплин: фармацевтическая химия, фармакология, анализ и стандартизация лекарственных средств, а так же в научно-исследовательских центрах РАН РФ и на предприятиях отрасли, например ОАО «Нижфарм», ЗАО «Интелфарм», ОАО «Татхимфармпрепараты», ООО «ЭРАФАРМ» и ряде других.

Соответствие диссертационной работы заявляемой специальности

Материалы диссертации М.В. Сидоровой соответствуют пунктам 1, 2 и 3 паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. В

работе изложены: по пункту 1 - получение биологически активных комплексов фитиновой кислоты с биогенными аминами, а также гелей на их основе, путем направленного изменения структуры вещества природного происхождения, и проведено исследование их физико-химических и биологических свойств; по пункту 2 - осуществлено развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества на разработанный противоожоговый гель «Ксифит», обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность этого нового лекарственного средства; по пункту 3 - проведено совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества нового противоожогового лекарственного средства геля «Ксифит» на этапах его разработки, производства и потребления.

Замечания по диссертационной работе

Стр.56 - В методике построения калибровочного графика, при приготовлении раствора А, не указан объем мерной колбы в которой проводят разведение.

Стр. 62 – В описании определения активности супероксиддисмутазы нет описания «исследуемого раствора». Поэтому из текста, приведенного далее, не понятно что означает : « ... где $\Delta D_{\text{опыт}}$ и $\Delta D_{\text{контроль}}$ – скорости реакции аутоокисления адреналина, соответственно, в присутствии и отсутствии гомогената.», термин гомогенат в методике встречается впервые.

Во второй главе «Объекты, методы и аналитические методики исследования» в разделе 2.5.1. «Исследования влияния фитиновой кислоты и её производных на процессы липопероксидации *in vitro*» и в третьей главе начиная с раздела 2.5.1. «Исследования влияния фитиновой кислоты и её производных на процессы липопероксидации *in vitro*» и далее не описан контроль, использованный в экспериментах этой серии исследований.

Стр. 95 - Почему для изучения антиоксидантных свойств комплексов фитиновой кислоты с аминами были использованы растворы, содержащие 10 mM фитиновой кислоты, к которой в соотношении 1:5, 1:6 и 1:10 были прибавлены растворы глюкозамина, ксимедона и трисамина соответственно, а не растворы этих комплексов выделенных в твердом состоянии?

Стр. 97-98 - Почему интерпретация данных приведенных на рисунке 3.22 «Показано достоверное увеличение каталитической активности СОД как в присутствии $\text{InsP}_6\text{H}_{12}$, так и её комплексов (рис. 3.22).» не отражает приведенные на рисунке результаты? Комплекс фитиновой кислоты с глюкозамином имеет каталитическую активность СОД на уровне с контролем. Каталитическая активность СОД практически одинакова у фитиновой кислоты и её комплекса с трисамином, и почти в два раза выше у комплекса фитиновой кислоты с ксимедоном.

Стр. 106-107 – Согласно данным приведенным в таблице 4.1, оптимальным, по степени высвобождения ксимедона фитата и относительной осмотической активности геля является его состав, в котором содержание фитиновой кислоты - 6,0%, а выбран состав геля где её содержание -- 12%.

В работе: имеется ряд опечаток, например, на стр.24 - девятая строка сверху, на стр. 98 – третья строка сверху, на стр. 114 - восьмая строка сверху, на стр. 115 – пятая и восьмая строки сверху;

не все сокращения даны в списке сокращений и в тексте, например, стр. 26 – Нв, стр. 64 – СОП, стр. 118 – СО;

не обозначены оси на рисунках 1.14, 1.17;

не корректно сформулированы предложения или названия:

Стр.23 - В таблице 1.1 Терапевтические эффекты фитиновой кислоты и фитатов в колонке Фармакологическое действие (имеются в виду фитиновая кислота и фитаты) приведено - «Синтезирует масляную кислоту путем ферментации и приводит к снижению рН среды кишечника и желчных кислот.»

стр. 31 - названа колонка в таблице 1.3 «Органические лиганды», поскольку в её первой строке приведено «Металлы ...»

стр.116 – «Определение содержания гиалуроната натрия проводилось после трёх измерений оптической плотности по полученному уравнению графика (рис. 4.4., табл. 4.5) λ, нм.»

Указанные замечания не снижают научной и практической ценности рецензируемой диссертации.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов и обоснованность сделанных на их основе выводов не вызывает сомнений. М.В. Сидорова в своей работе использовала известные методики по определению антиоксидантной активности исследуемых объектов, такие как хемилюминесцентный метод, определение активности супероксиддисмутазы, определение уровня малонового диальдегида, а также первичных продуктов перекисного окисления липидов. Идентификация всех объектов исследования проведена с использованием: прибора «Bio line Specord S-100» (Analytik Jena, Germany) (электронные спектры поглощения); ИК-спектрофотометра с преобразователем Фурье «IR Prestige-21» (Shimadzu, Japan); ВЭЖ-хроматографа «LC-10Avp» (Shimadzu, Japan); рН-метра «рН-150М» фирмы РУП (потенциометрическое титрование); ЯМР-спектрометра AgilentDD2 400 (Agilent Technologies, США) (спектры ЯМР ¹³С и ¹Н); импульсного ЯМР-спектрометра Bruker AM500 (Bruker Daltonik GmbH, Германия) (спектры ³¹Р-ЯМР); анализатора «VarioMICRO» (Elementar Analysen systeme GmbH, Германия) (элементный анализ на содержание С, Н, N); лабораторных электронных аналитических весов «KERN 770-13» (KERN & Sohn GmbH, Germany). Проведена статистическая обработка экспериментальных данных с помощью программы Statistica 6,0.

Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

Материалы диссертационной работы М.В. Сидоровой докладывались и обсуждались на Всероссийской молодежной научной школе «Биоматериалы и нано-биоматериалы: актуальные проблемы и вопросы безопасности» (Казань, 2012); X Всероссийской сессии молодых учёных и студентов (Нижний Новгород, 2013); Восьмой национальной научно-практической конференции с международным участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленск, 2014); VI Международной научной конференции «Наука в современном обществе» (Ставрополь, 2014); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной науки» (Уфа, 2015).

антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленск, 2014); VI Международной научной конференции «Наука в современном обществе» (Ставрополь, 2014); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной науки» (Уфа, 2015).

Материалы диссертации опубликованы в 4 статьях в отечественных журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских диссертаций (Медицинский Альманах, Экспериментальная и клиническая фармакология, Врач-аспирант, Химико-фармацевтический журнал) и в виде 5 тезисов докладов, сделанных диссертанткой на конференциях.

Автореферат достаточно полно и правильно отражает содержание диссертационной работы.

Заключение.

В целом, рецензируемая диссертационная работа Сидоровой Марты Валерьевны «Разработка и исследование комплексов фитиновой кислоты с биологически активными аминами как компонентов гидрофильных гелей» соответствует специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия и является актуальной, цельной, законченной научной-квалификационной работой, выполненной на современном и высоком профессиональном уровне, по научной новизне, практической значимости и объему полученных данных соответствует требованиям ВАК РФ (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г.) предъявляемым к кандидатским диссертациям, **содержит решение задачи, имеющей существенное значение для фармацевтической химии, фармакогнозии** - получение и анализ комплексов фитиновой кислоты с биогенными аминами, противоожогового геля «Ксифит», а также разработка норм качества и спецификации на предложенный состав геля, а ее автор - Сидорова Марта Валерьевна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

М.А. Сысоева

Доктор химических наук, доцент
заведующая кафедрой Пищевой биотехнологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения высшего профессионального образования
Казанского национального исследовательского
технологического университета

Почтовый адрес: 420015, г.Казань, ул Карла Маркса, д.68

телефон: 8(834) 231-89-12

Адрес электронной почты: oxygen1130@mail.ru

«15» мая 2015 г.