

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Казанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор
медицинских наук, профессор

_____ А.С. Созинов

«__» _____ 2015 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Сидоровой Марты Валерьевны на тему: «Разработка и исследование комплексов фитиновой кислоты с биологически активными аминами как компонентов гидрофильных гелей», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.01.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (фармацевтические науки).

Актуальность темы.

Разработка новых лекарственных средств наружного действия для лечения ожоговых ран разных степеней поражения и этапов раневого процесса является важнейшей задачей фармации.

Ожоги представляют собой глобальную проблему в здравоохранении. По оценкам, в мире ежегодно происходит 265 000 случаев смерти от ожогов, а несмертельные ожоги являются одной из основных причин заболеваемости, включая длительную госпитализацию, обезображивание и инвалидность.

Большое влияние на процессы заживления ран оказывают антиоксиданты и другие регуляторы метаболических процессов.

Диссертационная работа Сидоровой Марты Валерьевны посвящена разработке и исследованию комплексов фитиновой кислоты с биологическими аминами, как новых антиоксидантных систем, с целью создания на их основе лекарственных средств для лечения ожоговых ран. Выбор для этого аминов-метаболических широкого спектра действия с различным химическим строением: из классов оксопиримидинов – ксимедон[®], аминсахаров – глюкозамин, алифатических аминов – триметамол (трисамин), является обоснованным. Ксимедон[®] проявляет антиоксидантные, противовоспалительные и репаративные свойства, которые позволяют широко использовать его как иммуномодулятор, репаратант и регенерант. Глюкозамин способствует уменьшению деградации коллагена хряща, развивающейся в результате избыточной перекисидации липидов и окисления белков. Трисамин, обладающий буферными свойствами и изоосмотичный плазме крови, способен проникать через клеточные мембраны, и устранять внутриклеточный ацидоз. Следует отметить, что востребованность работы обусловлена также выбором названных антиоксидантов из лекарственных веществ отечественного производства.

Фитиновая кислота, является естественным природным соединением. В настоящее время в зарубежной литературе широко обсуждаются её антиоксидантные эффекты, лежащие в основе механизмов действия. Фитиновая кислота предотвращает образование активного $\text{OH}\cdot$ радикала, что связано с её сильной хелатирующей способностью. Таким образом, она полностью предотвращает железо-катализируемое образование радикалов, что отличает её от других химических соединений, проявляющих

антиоксидантную активность.

Актуальность выбранной темы исследования определяется надежно установленным в диссертационной работе фактом синергетического антиоксидантного действия комплексов фитиновой кислоты и аминов, их способностью обеспечивать более полную коррекцию оксидативного стресса и метаболических процессов при лечении ожогов, чем отдельными компонентами. Разработка новых методик аналитического контроля комплексов в растворе, нормативной документации создают предпосылки для продвижения нового лекарственного средства на фармацевтическом рынке.

Диссертационная работа 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».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Новыми результатами в диссертационной работе Сидоровой М.В. являются следующие:

- Совокупность физико-химических характеристик впервые полученных комплексов фитиновой кислоты с биологически активными аминами – ксимедоном, трисамином и глюкозамина гидрохлоридом. Доказательство подтверждения структуры (солевой характер комплекса) и стехиометрии комплексов в растворе (амин:фитиновая кислота от 5:1 до 10:1).

- Установление высокой антиоксидантной активности комплексов фитиновой кислоты и аминов *in vitro* на плазме крови человека. Выявление роли комплексов в активации супероксиддисмутазы.

- Разработка состава нового противоожогового гидрофильного геля комплекса фитиновой кислоты и ксимедона на основе натрия гиалуроната,

эффективность которого в заживлении ожоговых ран доказана *in vivo* в эксперименте на крысах.

• Разработка новых методик идентификации и количественного определения фитат аниона и протонированной части аминов в новой разработанной автором лекарственной форме. Разработка проекта фармакопейной статьи на новый противоожоговый гель «Ксифит».

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных.

Диссертационная работа выполнена с использованием современных общепринятых методов анализа (^{13}C -, ^1H - и ^{31}P -ЯМР спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, УФ- и ИК-спектроскопия, фотоколориметрия, потенциометрия, титриметрия, биохемилюминесцентный анализ), обеспечивающих разностороннее доказательство образования новых соединений и наличие у них антиоксидантных свойств; обоснование выбора методик качественного и количественного анализа компонентов состава предложенной фармацевтической композиции на основе полученных комплексов. Достоверность результатов также подтверждена математической обработкой данных на персональном компьютере *Intel® Core (TM) i3 CPU* в среде *Windows XP* с использованием программы *Microsoft Office Excel 2007*, статистического пакета *Statistica 7.0* фирмы *STATSOFT*.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ (из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России).

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Разработанные методики анализа компонентов противоожогового гидрофильного геля комплексов фитиновой кислоты и ксимедона внедрены в ООО «Созидатель». Разработан проект фармакопейной статьи на новый противоожоговый гель (акт внедрения от 15.01.2015 г.).

Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акты внедрения от 23.12.2014 г.), Государственном бюджетном образовательном учреждении среднего профессионального образования Нижегородской области «Нижегородский медицинский базовый колледж» (акт внедрения от 19.12.2014 г.).

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Основные результаты диссертации, практические рекомендации по методикам получения комплексов фитиновой кислоты и биогенных аминов (ксимедона, трисамина, глюкозамина), приготовления гидрофильных гелей, содержащих упомянутые комплексы в качестве действующего компонента, методики установления подлинности и количественного определения компонентов геля и вспомогательных веществ рекомендуется внедрять в практическую работу на фармацевтических предприятиях.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе по дисциплинам фармацевтическая химия и фармакогнозия, фармацевтическая технология в учебных заведениях высшего профессионального образования.

Положительно оценивая большую, наукоемкую, выполненную на актуальную тему диссертационную работу, необходимо отметить некоторые замечания:

1. Анализ результатов работы затрудняет различное представление графических зависимостей рН от объёма титранта (рис. 3.1, рис. 3.9, рис.3.10), тем более, что на основе этих графиков рассчитывается очень важная величина рКа для протонированной формы амина. Желательно по оси абсцисс указать рН от меньших значений к большим во всех случаях.

2. На рис. 3.8 (стр. 77) приведена предполагаемая структура Н-ассоциированных агрегатов ксимедона и фитиновой кислоты. Однако в тексте эта структура обсуждается очень скудно.

3. В таблице 3.5 (стр. 81) с результатами элементного анализа комплекса фитиновой кислоты и глюкозамина погрешность RSD% (относительное отклонение) приведена некорректно. Это замечание также относится к представлению данных в таблицах 3.7 (стр. 90), 3.8 (стр. 95), 3.9 (стр. 100). Количество значащих цифр после запятой должно быть меньше.

4. Недостаточно подробно описаны методики ВЭЖХ анализа и их валидационные характеристики, отсутствует описание важных показателей (робастность, пределы количественного определения и т.п.).

5. В тексте встречаются опечатки, стилистические небрежности.

Заключение.

Диссертационная работа Сидоровой Марты Валерьевны «Разработка и исследование комплексов фитиновой кислоты с биологически активными аминами как компонентов гидрофильных гелей», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной фармации.

В исследовании Сидоровой М.В. решена важная современная задача по получению новых лекарственных средств на основе биологически активных веществ, представляющих собой комплексы фитиновой кислоты с биологически активными аминами – ксимедоном, трисамином и глюкозамина гидрохлоридом и изучению их физико-химических свойств; изучению медико-

биологических свойств полученных соединений с последующей разработкой фармацевтической композиции в виде противоожогового гидрофильного геля на основе полученного комплекса фитиновой кислоты с ксимедоном, эффективность которого доказана в эксперименте на крысах. На предложенный состав разработан проект фармакопейной статьи.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Сидоровой Марты Валерьевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским (докторским) диссертациям. Автор – Сидорова Марта Валерьевна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.01.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (фармацевтические науки).

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедр фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от «12» мая 2015 г.).

Заведующий кафедрой фармацевтической химии
с курсами аналитической и токсикологической химии
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
кандидат фармацевтических наук,
доцент

Мустафин Руслан Ибрагимович

12 мая 2015 г.