

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
**«Казанский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kgmu.kcn.ru



Россия Федерациясе сәламәтлек
саклау министрлыгынын
«Казан дәүләт медицина университеты»
югары һөнәри белем бирү дәүләт
бюджет мәгариф учреждениесе

420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kgmu.kcn.ru

ОКПО 01963640, ОГРН 1021602848189, ИНН / КПП 1655007760/165501001

№ 2352 13.05 201 6 г.

На № _____ от _____ 201 ____ г.

Г _____ 7

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования

«Казанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор
медицинских наук, профессор

_____ А.С. Созинов

_____ 2016 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
профессионального образования «Казанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о
научно-практической ценности диссертации Коробко Валентины Михайловны
на тему: «Разработка и стандартизация нитроксид содержащего
ранозаживляющего препарата», представленной на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 –
«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.

Благоприятное влияние на процессы заживления ран оказывают
вазодилататоры, способствующие усилению микроциркуляции в ране, а также

метаболики широкого спектра действия и соединения, обладающие антиоксидантным и антигипоксантичным действиями. К числу таких метаболитов широкого спектра действия относится монооксид азота, являющийся эндогенным биологическим регулятором различных физиологических процессов в организме, проявляющий вазодилатирующее, противовоспалительное, иммуностимулирующее и антиоксидантное действия.

Диссертационная работа Коробко Валентины Михайловны посвящена исследованию взаимодействия NO-содержащих или NO-донирующих соединений, проявляющих антиоксидантные и вазодилатирующие свойства, и биологически активных веществ, с целью создания на их основе лекарственных средств для лечения ожоговых ран.

Пионерские исследования в этом направлении были выполнены российскими учеными Алдошиным С.М., Ваниным А.Ф., Саниной Н.А. Наибольшее прикладное значение имеют работы Арзамасцева А.П., Григорьева Н.Б., Граника В.Г. по генерации монооксида азота из доступных лекарственных веществ, например, 5-нитрофуранов в присутствии калия ферроцианида и аскорбиновой кислоты.

Важную роль в реакциях с участием NO или нитроксидных частиц играет цитохром *c*, являющийся железосодержащим ферментом, который принимает участие в переносе электронов в дыхательной цепи, проявляет антиоксидантные и антигипоксантичные свойства и образует различные нитрозильные комплексы с монооксидом азота.

Для восполнения монооксида азота используют лекарственные вещества из группы нитроксидных соединений, таких как стабильный радикал ТЕМПО (2,2,6,6 – тетраметилпиперидин-1-оксил). Новые лекарственные средства, содержащие фрагмент ТЕМПО, не только проявляют существенно большее фармакологическое действие (противовоспалительное, антиоксидантное и т.д.) по сравнению с известными аналогами, но и могут быть использованы как спиновые метки или как биомиметические модели взаимодействия NO или супероксиддисмутазы с БАВ.

В связи с вышеизложенным, цель диссертационной работы Коробко В.М. – исследование свойств нитроксидных и нитроксид-высвобождающих

соединений и разработка новых лекарственных средств на их основе, в том числе при комбинации 5-нитрофунала и цитохрома *c*, является **важной и актуальной** в фармации.

Актуальность выбранной темы диссертационного исследования Коробко Валентины Михайловны также определяется возможностью использования производных ТЕМПО как биомиметической модели redoxпроцессов с участием NO частиц или нитрозильных комплексов цитохрома *c* для прогнозирования новых ранозаживляющих препаратов.

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 Коробко В.М. являются следующие:

- Установление возможности использования цитохрома *c* как маркера и индикатора окислительно-восстановительных реакций и образования нитрозильных комплексов с NO-содержащими соединениями методом электронной спектроскопии.
- Экспериментальное подтверждение (крысы) роли бис-нитроксидного метанофуллерена в усилении антиоксидантной активности дигидрокверцетина и ксимедона в лекарственных формах за счет активации супероксиддисмутазы и каталазы.
- Разработка состава нового ранозаживляющего препарата на основе 5-нитрофунала и цитохрома *c*, эффективность которого в заживлении ожоговых ран доказана *in vivo* в эксперименте на крысах.
- Разработка новых методик идентификации и количественного определения 5-нитрофунала, цитохрома *c*, натрия аскорбата и цинка оксида в новой разработанной автором лекарственной форме. Разработка проекта фармакопейной статьи на новый ранозаживляющий препарат «Фуроцит».

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 (UV-vis спектроскопия, тензиометрические измерения, ЭПР-спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, атомно-абсорбционная спектрофотометрия, биофлуориметрический анализ), обеспечивающих разностороннее исследование взаимодействия биологически активных веществ с NO-содержащими соединениями, обоснование выбора методик качественного и количественного анализа компонентов состава предложенного ранозаживляющего препарата на основе нитропрепарата и металлопротеина. 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 10 печатных работ (из них 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобр науки России).

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Полученные данные внедрены в работу ГАУЗ НОЦККСЛС (акт внедрения от 21.12.2015 г.). Разработан проект фармакопейной статьи на новый ранозаживляющий препарат.

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 21.12.2015 г.), в государственном бюджетном образовательном учреждении среднего профессионального образования Нижегородской области «Нижегородский медицинский базовый колледж» (акт внедрения от 21.12.2015 г.).

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Основные результаты диссертации, практические рекомендации по методике приготовления порошка, содержащего 5-нитрофура, цитохром с в качестве действующих компонентов, методики установления подлинности и количественного определения компонентов порошка и вспомогательных веществ рекомендуется внедрять в практическую работу на фармацевтических предприятиях ОАО «Нижфарм», ЗАО «Интелфарм», ОАО «Татхимфармпрепараты», ООО «Созидатель».

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

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

1. Монооксид азота на воздухе быстро окисляется и в водных растворах способен переходить в другие соединения. Концентрация монооксида азота является крайне важной характеристикой изучаемой системы. В работе недостаточно подробно рассмотрен анализ монооксида азота с использованием реактива Грисса и не обсуждается влияние кислорода воздуха на UV-визуальные характеристики (глава 3, раздел 3.1, рис. 3.3, стр. 66-67). Было бы более корректным эти исследования проводить в инертной атмосфере.

2. Важными и интересными представляются разделы 3.2, 3.3 по биомиметическому моделированию редокс-процессов. Однако, в экспериментальной части крайне скудно описаны эксперименты по получению

адсорбционных слоев на силикагеле, а также эксперименты с использованием ЭПР-спектрального метода по установлению образования N-оксоаммониевого иона. Фиксировались ли изменения валентности железа в эксперименте с ЭПР-спектроскопией?

3. Требуется пояснения выбора использования окисленных форм известных антиоксидантов – дигидрохверцетина и аскорбиновой кислоты для доказательства антиоксидантной активности бис-нитроксидного метанофуллерена (раздел 3.3, стр. 77-82). Чем обусловлен выбор щелочной среды для перевода дигидрохверцетина и аскорбиновой кислоты в этих экспериментах? Будет ли сохраняться этот эффект в кислых средах?

4. Желательно было в диссертационной работе привести доказательства образования нитрозильных комплексов с нитропрепаратами для всех соединений методом электронной спектроскопии. Так, например, для нитроксолина в работе не приведен электронный спектр.

5. Возникает вопрос по схеме пробоподготовки для установления подлинности и количественного определения основных компонентов противоожогового порошка. Чем обусловлен выбор смеси ацетонитрил-фосфатный буферный раствор при соотношении 27:73 для осаждения осадков оксида цинка и крахмала? Ацетонитрил является прекурсором и его использование в пробоподготовке не оправдано.

6. Излишне подробно описаны эксперименты на крысах по исследованию локальной микроциркуляции, вариабельности сердечного ритма (глава 4, раздел 4.3, стр. 104-108).

7. В тексте встречаются опечатки, стилистические небрежности.

Заключение.

Диссертационная работа Коробко Валентины Михайловны «Разработка и стандартизация нитроксид содержащего ранозаживляющего препарата», 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 Коробко В.М. решена важная современная задача по

получению новых лекарственных средств с вазодилатирующим и ранозаживляющим действиями на основе NO-содержащего соединения иметаллопротеина – цитохрома с, натрия аскорбата и цинка оксида в виде порошка, 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 Коробко Валентины Михайловны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Коробко Валентина Михайловна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки).

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры 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 «11» апреля 2016 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 (15.00.01 – технология лекарств и
организация фармацевтического дела)
доцент

Мустафин Руслан Ибрагимович

«11» апреля 2016 г.

Подпись	<i>Мустафин</i>	завещаю.
Учёный секретарь		
Совета ГБОУ ВПО Казанский ГМУ		
доцент	<i>Р.И.</i>	Родченко О.Р.
« 11 »	<i>апреля</i>	16 г.