

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора химических наук, профессора Мельниковой Нины Борисовны по диссертации Штанько Ирины Николаевны на тему «Разработка иммуностропных средств для местного применения на основе кремний- и кремнийцинксодержащих производных глицерина», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

1. Актуальность выполненного исследования

Диссертационное исследование Штанько Ирины Николаевны посвящено созданию новых лекарственных средств (ЛС) наружного применения для лечения заболеваний кожи и соединительной ткани, в том числе ожоговых ран, дерматозов различной этиологии, псориаза, экземы и пародонтита.

В последнее время большой интерес вызывают ЛС, включающие эссенциальные элементы, такие как цинк и позволяющие мягко корректировать генерализованные заболевания за счёт повышения иммунитета. Наиболее яркие примеры высокой биологической активности соединений цинка, надежно установленные в экспериментах на животных, в литературе приведены для циклического хелата – цинка моноглицеролата (Ch. Mei Yee, 2012; M.R.Taylor, 1985-2006). Структура, физико-химические свойства и методы получения цинка моноглицеролата ранее тщательно исследованы, и эти комплексы крайне интересны и для лечения системных заболеваний (артриты, диабет). Другим ценным свойством цинка моноглицеролата является его способность мягко воздействовать на кожу, близким по характеру к действию талька, но без побочных нежелательных эффектов этой субстанции.

Автор в своей работе использует цинка моноглицеролат как исходный ингредиент для получения ЛС, содержащих в качестве основы кремнийсодержащий глицерогель. Ранее, в работах Екатеринбургской школы химиков и фармацевтов (Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Петров А.Ю.) доказана

высокая транскутантная активность и безопасность различных комплексных глицеролатов кремния.

Другой важной стороной диссертационной работы Штанько И.Н. является тот факт, что в настоящее время на фармацевтическом рынке ощущается явный недостаток ЛС местного применения подобного действия. Этой проблеме также уделяется большое внимание в диссертации и предлагаются различные решения, основанные на введении известных иммуномодуляторов (беталейкина, галавита, полиоксидония) в кремнийцинксодержащие глицерогели.

С учётом вышеизложенного можно отметить, что **диссертационная работа Штанько И.Н.**, посвященная созданию новых иммуотропных средств для местного применения с использованием глицеролатов кремния и цинка, **является важной и актуальной.**

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна результатов диссертационной работы Штанько И.Н. заключается в следующем:

1. Разработан способ и препаративная методика получения нового кремнийцинксодержащего глицерогеля по золь-гель технологии. Разработаны препаративные методики получения исходных ингредиентов – цинка моноглицеролата в виде сольват-комплекса с глицерином ($ZnC_3H_6O_3 \cdot 6C_3H_8O_3$) и глицеролаты кремния в виде комплекса с глицерином ($Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 4C_3H_8O_3$), доказаны их составы.

2. На основе совокупности коллоидно-химических исследований предложен механизм протекания золь-гель процесса получения комплексов и установлены реологические характеристики кремнийцинксодержащего глицерогеля. Доказано существование наноразмерного цинка моноглицеролата (данные РФА), выполняющего роль активатора (катализатора?) формирования гидрогелей из глицеролатов кремния и способствующего структурированию кремнийцинксодержащего глицерогеля.

3. Установлена связь состава глицерогелей с их фармакологическим действием. Выявлен оптимальный состав кремнийцинксодержащего глицерогеля, позволяющий обеспечить ранозаживляющее, регенерирующее и умеренное антибактериальное действие.

4. Разработаны составы фармацевтических композиций иммуотропных лекарственных веществ (галавита, беталейкина, полиоксидония) в кремнийсодержащем глицерогидрогеле и показано отсутствие фармацевтической несовместимости между действующими веществами и основой. Доказана фармакологическая эффективность кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля в обеспечении иммунозависимых функций, сопоставимая с фармацевтической композицией галавита в кремнийсодержащем глицерогидрогеле.

Все основные научные положения, выводы и рекомендации обоснованы комплексом используемых физико-химических методик (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии, элементный, рентгенофазовый анализ, вискозиметрия, гравиметрия), экспериментами на животных, биохимическими исследованиями крови, выполненными в соответствии с европейскими нормами. Достоверность полученных в диссертации результатов подтверждена статистической обработкой (пакет программ Sttistica 6.0).

По теме диссертации получено 2 патента на изобретения, опубликовано 11 статей, из них 4 – в изданиях Перечня ВАК, 10 тезисов докладов.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на 4-х международных и 11-и российских конференциях: XI Андриановской конференции «Organosilicon compounds. Synthesis, properties, applications» (Moscow, 2010), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Ученые Урала и Сибири – развитию отечественной фармации: от синтеза до инновационных лекарственных средств» (Новосибирск, 2011), Ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2011, 2012, 2014), X Конференции иммунологов Урала (Тюмень, 2012), Евразийском Конгрессе «Медицина, фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2013), XVIII Международном конгрессе по реабилитации в медицине и

иммунореабилитации (Лондон, Великобритания, 2013), IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» (Уфа, 2013), Объединенном иммунологическом форуме (Нижний Новгород, 2013), 15th International Congress of Immunology (ICI), (Milan, Italy, 2013), 12th China – Russia Symposium on Advanced Materials and Technologies (Kunming, China, 2013), Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), юбилейной научно-практической конференции «Современные проблемы иммунофармакологии, биотехнологии и цитокиновой регуляции» (Санкт-Петербург, 2014), III международной конференции стран СНГ «Золь-гель синтез и исследование неорганических соединений, гибридных функциональных материалов и дисперсных систем» (Суздаль, 2014).

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

Разработанный в диссертационном исследовании новый кремнийцинксодержащий глицерогидрогель с широким спектром фармакологической активности представляет интерес как потенциальное лекарственное средство для местного применения в стоматологии и дерматологии.

Автором разработаны и валидированы методики идентификации и количественного определения кремния и цинка в геле; разработан проект ФСП на субстанцию тетраakis(2,3-диоксипропил)-орто-силикат-1,3-диокса-2-цинк-4-циклопентилметанола глицерогидрогель.

Новая фармацевтическая композиция с галавитом на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля может быть рекомендована для местного лечения воспалительных стоматологических заболеваний. Оптимизирована и валидирована методика количественного определения галавита в композиции; разработан проект ФСП на препарат «мазь для местного применения с галавитом».

Результаты, полученные автором, позволяют сформулировать рекомендации для внедрения в производственные процессы

фармацевтических предприятий, в лабораторные практикумы, учебный процесс и научно-исследовательскую работу ВУЗов.

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), экспериментальной части (главы 2 – 7), общих выводов, списка литературы (145 наименований), приложения. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 37 рисунками и 5 схемами.

Во **введении** обоснована актуальность диссертационной работы. Рассматривается степень разработки темы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена новизна и практическая значимость полученных результатов, положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** подробно рассмотрены обобщенные литературные данные о современных иммуностропных препаратах, а также получение глицеролатов кремния и цинка – перспективных прекурсоров в золь-гель синтезе новых иммуностропных лекарственных средств. Во **второй главе** представлены материалы и методы, используемых в диссертационном исследовании, описан метод синтеза кремнийцинксодеждащих глицерогидрогелей, методики экспериментов по определению медико-биологической активности предложенных фармацевтических композиций. **Третья глава** включает обоснование выбора оптимальных составов кремнийцинксодеждащих глицерогидрогелей, описание синтеза и первичное исследование фармакологической активности глицерогидрогелей. **Четвёртая глава** посвящена разработке новых фармацевтических композиций на основе кремнийсодеждащего глицерогидрогеля и известных иммуностропных веществ – галавита, беталекина, полиоксидония, а также выбору перспективного состава композиции. В **пятой главе** приводится сравнительная оценка фармакологической эффективности выбранной кремнийсодеждащей композиции с галавитом и кремнийцинксодеждащего глицерогидрогеля как иммуностропных средств в эксперименте на лабораторных животных. **Шестая глава** посвящена разработке методов

идентификации и количественного определения кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля, валидации методик количественного определения кремния и цинка в геле, а также разработке проекта ФСП. В **седьмой главе** рассмотрены методы идентификации и количественного определения галавита в фармацевтической композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля, валидации методики количественного определения, а также разработке проекта ФСП.

Заключение содержит выводы, а также рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования. **Приложение** включает в себя акты внедрения результатов диссертационной работы.

Вопросы и замечания:

1. Синтез кремнийцинксодержащих глицерогидрогелей (раздел 3.1, с. 52-54) описан очень скупо. Отсутствуют пояснения к схемам 3.1 и 3.2 Не понятно обоснование стехиометрии глицерогеля через буквенные обозначения (x , k , y), поскольку в экспериментальной части приведена методика получения кремнийцинксодержащих глицерогидрогеля только одного состава. В схеме 3.2 реакции гидролиза и поликонденсации представлены как равновесные. Возникает вопрос: существует ли гидрогель тетраглицеролата кремния или других кремнийсодержащий производных глицерина как равновесная система, или гель представлен конкретным химическим составом?

2. На рис. 3.26 представлен ИК-спектр цинка моноглицеролата. В статье M.Y. Cheong (*Zinc glycerolate: potential active for topical application / M. Y. Cheong, A. H. Hazimah, A. H. Zafarizal, I. Rosnah // Journal of Oil Palm Research. – 2012. – V. 24 (4). – P. 1287–1295*) также представлен ИК-спектр (МНВПО) цинка глицеролата, в котором проявляется полоса CH_2OH группы в области 3400 см^{-1} . Чем объяснить отсутствие этой полосы на рисунке 3.2?

3. Смущает представление материалов по количественному определению кремния и цинка, представленные как идеальные прямые зависимости $\text{Si}_{\text{масс}\%}$ от $\text{C}\%$ и $\text{Zn}_{\text{масс}\%}$ от $\text{C}\%$ в геле (данные рис. 6.1, 6.2). Так,

например, в экспериментальной части (с. 45) приводится элементный анализ кремния в геле, в котором содержание кремния равно 1,48%, тогда как в модельной смеси (с. 94) 100% соответствует 1,53%. Поскольку корреляционные зависимости не показывают разброс, то трудно оценить погрешность эксперимента при $\Delta x = 0,05\%$.

4. Считаю, что не следовало приводить публикацию по препарату «Силативит», поскольку эта статья не имеет отношения к теме диссертационной работы.

5. Имеются претензии по оформлению диссертации. В работе встречаются неудачные выражения и термины («метод холодной исчерпывающей экстракции», «морфоструктура», «тонкопластинчатая морфология» и др.). При описании биологической активности цинка моноглицеролата (раздел 1.3) автор пишет в прошедшем времени, как об установленных фактах, о его применении в медицине и фармации. Тогда как во всех работах, на которые ссылается автор, описываются экспериментальные исследования на животных (ссылки [79, 86, 87, 88, 2]).

5. *Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации*

Автореферат диссертации полностью соответствует ее содержанию, отражает структуру и положения, выносимые на защиту. Выводы в автореферате и диссертации совпадают.

6. *Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения*

Таким образом, диссертационная работа Штанько Ирины Николаевны на тему «Разработка иммуностропных средств для местного применения на основе кремний- и кремнийцинксодержащих производных глицерина», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармации по синтезу

новых веществ, обладающих широким спектром фармакологической активности, представляющих собой кремнийцинксодержащие глицерогидрогели, разработке новых высокоэффективных средств для местного лечения воспалительных стоматологических заболеваний с использованием известных иммуотропных веществ (галавита, беталейкина, полиоксидония) и кремнийсодержащего глицерогидрогеля в качестве основы, разработке методик контроля качества и проектов ФСП для двух наиболее перспективных средств.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Штанько Ирины Николаевны 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, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки).

Официальный оппонент

Заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Нижегородская государственная

медицинская академия» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1

тел. +7-831-439-09-43,

e-mail: Melnikovanb@gmail.com

доктор химических наук, шифр специальности: 02.00.11 – коллоидная химия
профессор

Мельникова Нина Борисовна

06.05.2015

Подписи заверяю.

Ученый секретарь

ГБОУ ВПО НижГМ,

д.б.н.

Н.Н. Андреева