



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

400131, Российская Федерация Волгоградская обл., г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

ИНН 3444048472 КПП 344401001 ОКТМО 18701000

Тел. (8442) 38-50-05, факс (8442) 55-17-70. E-mail: post@volgmed.ru

“ _____ ” 20 ____ г. № _____

на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  Петров В. И.

« 24 » апреля 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Газизовой Асии Фаниловны на тему «Синтез, свойства и биологическая активность замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность темы

К интенсивно развивающимся областям фармацевтической химии относятся синтез, изучение физико-химических и биологических свойств новых

соединений, что позволяет решать проблему импортозамещения высокоэффективными отечественными лекарственными средствами. Производные антраксиловой кислоты, в силу широкого спектра их биологической активности, в том числе противовоспалительной, анальгетической, противодиабетической, антибактериальной, фунгицидной, противовирусной, а также невысокой токсичности, являются перспективным классом соединений для поиска на их основе инновационных биологически активных веществ. Установлено, что биологические свойства антраксилатов в значительной степени определяются природой заместителей, связанных с аминогруппой, и варьируются в зависимости от характера и положения радикалов в них.

Таким образом, поиск биологически активных веществ среди производных антраксиловой кислоты, в том числе и йодсодержащих, является актуальной задачей отечественной фармации.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Диссертационная работа посвящена синтезу новых соединений в ряду замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраксиловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов, изучению их физико-химических свойств и фармакологического действия.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Научная новизна исследований, полученных результатов и выводов

Разработаны и усовершенствованы методы синтеза ранее неописанных 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов, R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантраксиловой кислоты.

Оптимизированы методы синтеза 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3*H*)-она циклизацией гидразида N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты, 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов конденсацией 2-арил(алкил)-3-амино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов с ароматическими альдегидами в среде диметилформамида.

Изучено антибактериальное, противогрибковое, противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее действие и острая токсичность впервые синтезированных соединений в сравнении с эталонными препаратами. Обнаружены 3 соединения с выраженным противовоспалительным действием, 13 соединений с анальгетическим действием и 1 с жаропонижающим, активность которых превышает действие препаратов сравнения при низкой токсичности.

Выявлены основные закономерности соотношения химического строения и фармакологического действия в ряду полученных веществ.

Структура синтезированных соединений подтверждена современными физико-химическими методами: ИК-спектрометрией, ЯМР-спектроскопией и рентгеноструктурным анализом. Состав новых веществ подтвержден элементным анализом.

Все результаты фармакологических исследований достоверны и обработаны методами математической статистики.

Степень обоснованности научных положений и выводов диссертационной работы определяется достаточным объемом экспериментальных данных, их корректным анализом и интерпретацией, что позволило решить все поставленные задачи исследования.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Отдельные фрагменты работы доложены на III Международной научно-практической конференции «Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук» (Прага, 25 апреля 2016 г.), LXX Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Минск, 20-22 апреля 2016 г.), II Международном научно-практическом форуме «Медицина будущего от

разработки до внедрения» (Оренбург, 18-19 апреля 2018 г.), V Всероссийском научно-медицинском форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» (Казань, 2-4 апреля 2018 г.), V Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 20-21 мая 2016 г.), V Всероссийской конференции с международным участием студентов и молодых ученых в рамках дней молодежной медицинской науки, посвященной 70-летию студенческого научного общества имени Ф. М. Лазаренко Оренбургского государственного медицинского университета (Оренбург, 19-21 апреля 2016 г.), Научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств - приоритетное направление развития фармацевтической науки» (Пермь, 7 декабря 2017 г.), Дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации» (Минск, 10 октября 2018 г.).

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ (из них 5 статей в изданиях перечня ВАК).

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом, выводов и заключений

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, который включает 116 работ, из которых 58 - на иностранных языках, и приложений. Диссертация содержит 11 схем, 34 таблицы и 1 рисунок.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, 5 статей и 4 тезиса докладов в сборниках и материалах научных конференций различного уровня.

Содержание автореферата полностью соответствует диссертации и, как и диссертационная работа Газизовой Асии Фаниловны, соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно, пункту 1.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты научных исследований соискателя внедрены в научно-исследовательский процесс на кафедрах: физиологии, общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты и выводы диссертационной работы рекомендуется использовать в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации для углубленных доклинических исследований новых соединений с высокой противовоспалительной и анальгетической активностью.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Все этапы исследовательской работы по изучению и обобщению данных отечественной и зарубежной литературы, синтезу, анализу и обработки данных, написанию статей, тезисов и глав диссертации, за исключением экспериментов *in vitro*, проведены лично автором. В диссертации представлены результаты биологических исследований *in vivo*, выполненных лично автором или при его непосредственном участии в результате совместных исследований с соавторами научных работ.

Положительно оценивая результаты диссертационной работы в целом, следует задать некоторые вопросы и высказать замечания по содержанию и оформлению работы:

1. Отсутствует сквозная нумерация схем по тексту диссертации, что несколько затрудняет восприятие информации.
2. В работе присутствует ряд неудачные выражений, неточностей в оформлении таблиц (например, табл. 9 на стр. 71, табл. 14 на стр. 82).
3. На стр. 73-75 диссертации описан синтез 2-R-3-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов (соединения 58-61) двумя различными методами: на основе гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты или соответствующих бензоксазинов. Соискателю следовало бы более четко обосновать достоинства и недостатки каждого из них, особенно в аспекте получения наиболее активных соединений.
4. Следует объяснить, почему при определении анальгетической активности по тесту «Горячая пластина» все исследуемые соединения были взяты в дозе 50 мг/кг, а препарат сравнения метамизол натрия в дозе 93 мг/кг?
5. Чем обусловлен выбор препаратов сравнения при определении биологической активности, в том числе нимесулида и метамизола натрия? Какими методическими рекомендациями по доклиническому изучению фармакологически активных веществ пользовался соискатель?
6. Помимо определения параметров острой токсичности диссертанту следовало бы также изучить местнораздражающее и аллергизирующее действие, хотя бы для наиболее активных соединений, поскольку наличие в структуре веществ йода является в отношении этих видов специфической токсичности «фактором риска».
7. Как влияет, по мнению диссертанта, наличие в структуре полученных антранилатов атомов йода на профиль и выраженность фармакологического действия полученных веществ? Существуют ли литературные данные по биологической активности не содержащих йод антранилатов - структурных аналогов описанных в диссертации соединений?

Вместе с тем, следует отметить, что сделанные замечания не снижают научную и практическую значимость проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Газизовой Асии Фаниловны на тему: «Синтез, свойства и биологическая активность замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия является самостоятельным законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме синтеза биологически активных соединений на основе производных 5-йодантраниловой кислоты, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Газизовой Асии Фаниловны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Газизова Асия Фаниловна - заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Газизовой Асии Фаниловны на тему: «Синтез, свойства и биологическая активность замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов», представленную на соискание ученоей степени кандидата фармацевтических наук, обсужден на заседании кафедр фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от 18 апреля 2019 г.).

Заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
 «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград,
 площадь Павших борцов, д. 1
 +7 (8442) 38-50-05, prof_ozerov@yahoo.com
 доктор химических наук (02.00.03 - органическая химия,
 14.00.25 - фармакология, клиническая
 фармакология), профессор  Озеров Александр Александрович

Доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
 «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград,
 площадь Павших борцов, д. 1
 +7 (8442) 38-50-05, msnovikov@volgmed.ru
 доктор фармацевтических наук (14.04.02 -
 фармацевтическая химия, фармакогнозия),
 доцент  Новиков Михаил Станиславович

22 апреля 2019 г.

