

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего 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@kazangmu.ru



Россия Федерациясе сәламәтлек  
саклау министрлыгының  
**«Казан дәүләт медицина университеты»**  
югары белем бирү федераль дәүләт  
бюджет мәгариф учреждениесе

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

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

№ 3068 / 10.05 2023 г.

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
Г \_\_\_\_\_ Г \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ВО «Казанский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России  
д.м.н., профессор Д. И. Абдулганиева

« 10 » \_\_\_\_\_ 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Марухленко Аллы на тему: «Токсикометрические, стерические и термодинамические дескрипторы координационных соединений цинка в прогнозировании их биологической активности», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет ПДС 0300.021 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

### Актуальность темы выполненной работы

За последние 30 лет в научной периодике представлено множество работ, посвященных изучению способов получения, описанию физических и физико-

06.01.200

химических свойств, а также исследованию биологической активности координационных комплексов лекарственных соединений с ионами d-элементов. Процесс хелатирования позволяет решить несколько актуальных проблем. Во-первых, большинство фармацевтических субстанций по своей природе являются липофильными соединениями и отличаются низкими показателями фармакокинетики. Во-вторых, комплексообразование ЛС с ионами металлов позволяет придать молекулам новые фармакологические свойства или улучшить уже имеющиеся. И, наконец, использование хелатных соединений вместо неорганических позволяет повысить биодоступность металлов и восполнить их дефицит в организме.

Поиск эффективных лигандов и прогнозирование биологической активности хелатных лекарственных соединений представляет собой непростую задачу. В настоящей работе был предложен комбинированный подход, позволивший выявить взаимосвязь между структурой соединений, их физико-химическими свойствами и параметрами токсичности вещества.

Все это свидетельствует об актуальности темы диссертационной работы Марухленко А.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационной работы Марухленко А. заключается в следующем:

- впервые в мировой практике исследована оптическая активность водных растворов хелатного комплекса цинка с метионином, а также описано изменение угла вращения плоскости поляризованного света в зависимости от концентрации иона-комплексообразователя в растворе;

- впервые проведена дифференциальная сканирующая калориметрия синтезированного метионината цинка и обнаружены полиморфные фазовые переходы, аналогичные наблюдаемым в кристаллических структурах диморфов L-метионина;



- впервые исследовано ингибирующее влияние метионината цинка на формирование биопленок в стандартной тест-культуре *E.coli* и в культуре клеток уропатогенных штаммов;

- впервые разработана и валидирована методика количественного определения цинка в составе метионината цинка с применением метода рентгенофлуоресцентной спектроскопии.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием поверенного современного высокотехнологичного оборудования для проведения физического и физикохимического анализа исследуемых субстанций – ИК-спектроскопии, комплексонометрического титрования, рентгенофлуоресцентной спектроскопии, динамического светорассеяния, поляриметрии, термогравиметрического анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии и рентгеновской порошковой дифракции. При проведении микробиологических экспериментов были применены стандартизированные методики, стандартные штаммы бактерий, организованы контрольные измерения. Экспериментальные данные обработаны с помощью оригинального ПО 8 аналитических приборов. Расчеты и статистическая обработка результатов анализа была произведена с использованием ПО OriginPro 2017 (OriginLab, США). Диссертация включает ссылки на 286 отечественные и иностранные работы, соответствующие теме исследования.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на конференциях: международная научная конференция 9<sup>th</sup> Semmelweis International Students' Conference 2019/2020 (Будапешт, Венгрия, 3 сентября 2020 г.); V Всероссийская научная конференция «Клинические и теоретические аспекты современной медицины - 2020» (Москва, Россия, 14 ноября 2020 г.); международная научная конференция «XII International



scientific conference #SCIENCE4HEALTH2021», (Москва, Россия, 21-22 Мая 2021 г.); V Международная научно-практическая конференция «Биоэлементы», (Оренбург, Россия, 12- 13 мая 2021 г.); 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2021» (Волгоград, Россия, 16-19 мая 2022); на научных семинарах кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского института РУДН.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ: в журналах индексируемых в Scopus, WOS – 5, перечень РУДН – 1, а также тезисы конференций – 5.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

#### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Научная значимость результатов диссертации заключается в разработке комплексного подхода для прогнозирования биологических свойств хелатных соединений металлов с фармацевтическими субстанциями. Кроме того, в диссертационной работе был адаптирован алгоритм расчета топологического индекса Балабана для координационных соединений, а также оценена корректность его применения при описании структуры и прогнозировании физико-химических и биологических свойств комплексов цинка с аминокислотами. Полученные данные о физических, физико-химических свойствах, а также методики их определения могут быть использованы для разработки стандартов контроля качества новой субстанции.

Практическая значимость результатов диссертации заключается в возможности применения комплексного подхода, описанного в рамках исследования, для прогнозирования биологической активности новых

хелатных соединений лекарственных веществ с металлами. Разработанная и валидированная методика для определения содержания цинка в метионинате цинка может быть использована в контроле качества цинксодержащих ЛС в водных растворах с получением правильных и воспроизводимых результатов.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты данного диссертационного исследования и разработанный комбинированный подход на основе взаимосвязи между показателями токсичности ( $^{obs}E_a$ ), стерическими ( $J$ ) и термодинамическими ( $\log P$ ) дескрипторами молекулы могут быть использованы для прогнозирования биологической активности и оценки физико-химических свойств новых хелатных соединений фармацевтически активных веществ с металлами при их разработке.

Результаты физических и физико-химических исследований и разработанная методика количественного определения метионината цинка методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии могут послужить основой для создания фармакопейной статьи на субстанцию и использованы для контроля качества при ее производстве.

### **Замечания по работе**

Положительно оценивая диссертационную работу, необходимо отметить несколько замечаний и возникших вопросов:

1. Согласно ОФС «Валидация аналитических методик» линейность в аналитической области проверяют экспериментально измерением аналитических сигналов для не менее чем 5 проб с различными количествами или концентрациями определяемого вещества. Для области 0,5 – 5 ммоль/л  $Zn^{2+}$  Вы анализировали 6 проб, в то время как для интервалов 5 – 25 ммоль/л и 25 – 100 ммоль/л  $Zn^{2+}$  только по 3 пробы (Рис.



36 на стр. 115-116). Почему не 5 проб? А если обсчитать диапазон 0,5 – 100 ммоль/л  $Zn^{2+}$ ? Какой коэффициент корреляции тогда получится?

2. С какой целью устанавливался предел количественного определения предложенной методики (стр. 119)? Согласно ОФС «Валидация аналитических методик» этот критерий необходим для методик количественного определения примесей.
3. На стр. 46 Вы приводите методику комплексонометрического определения ионов цинка по ОФС «Комплексонометрическое титрование» и указываете добавление аммиачного буферного раствора, который по данной ОФС не добавляется. И на стр. 117 Вы пишете, что титровали в соответствии с методикой ГФ и даете ссылки на две разные методики. Так в какой среде и с каким индикатор Вы проводили титрование?
4. На стр. 72 в разделе «Поляриметрия» Вы указываете, что 0,5% раствор HCl имеет  $pH = -1$ . Разве такое может быть? Может это все-таки опечатка и  $pH$  равна 1?

### Заключение

Диссертационное исследование Марухленко Аллы «Токсикометрические, стерические и термодинамические дескрипторы координационных соединений цинка в прогнозировании их биологической активности» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по разработке комбинированного подхода для прогнозирования биологической активности и оценки физико-химических свойств координационных соединений цинка на основе взаимосвязи между показателями токсичности, стерическими и термодинамическими дескрипторами молекулы, имеющей важное значение для стадий доклинических исследований при разработке лекарственных препаратов.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2



раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Марухленко Алла, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв подготовлен Абдуллиной Светланой Геннадиевной, доктором фармацевтических наук (14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцентом, профессором Института фармации.

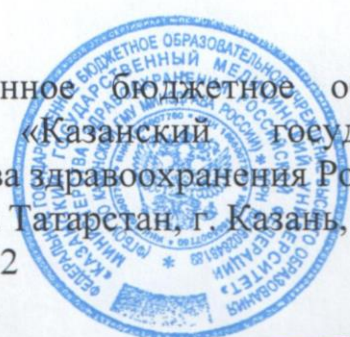
Отзыв обсужден и одобрен на заседании Института фармации (протокол № 9 от «4» мая 2023 г.).

Председательствующий на заседании:  
Директор Института фармации  
ФГБОУ ВО «Казанский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России  
кандидат фармацевтических наук, доцент



Мустафин Руслан Ибрагимович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49  
Телефон: +7 (8432) 36-06-52  
e-mail: rector@kazangmu.ru



«10» мая 2023 г.

Подпись И. Г. Мустафин  
И. Г. Мустафин заверяю.  
Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ  
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,  
д.м.н. И. Г. Мустафин  
«10» мая 2023 г.