

Заключение диссертационного совета Д 208.085.06 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от «05» апреля 2019 г., № 1/з

О присуждении Малыгиной Дарине Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Исследование, получение и стандартизация фосфатсодержащих производных бетулина» по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «30» января 2019 года, протокол №1/п диссертационным советом Д 208.085.06 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, утвержденный приказом № 717/нк от 09.11.2012 г.

Соискатель Малыгина Дарина Сергеевна, 1992 года рождения. В 2014 году окончила Нижегородскую государственную медицинскую академию (в настоящее время реорганизованную и переименованную в Приволжский исследовательский медицинский университет) по специальности «Фармация». Работает в должности старшего преподавателя кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2014 г. по 2018 г. обучалась в аспирантуре (по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель** – доктор химических наук, профессор Мельникова Нина Борисовна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии, заведующий кафедрой.

**Официальные оппоненты:**

**1. Белоусов Михаил Валерьевич**, доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтического анализа, заведующий кафедрой;

**2. Коркодинова Любовь Михайловна**, доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения, заведующий кафедрой;

**дали положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, в своём положительном заключении, подписанном Мустафиным Русланом Ибрагимовичем, кандидатом фармацевтических наук, доцентом, директором Института фармации, указала, что по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Малыгиной Дарины Сергеевны имеет важное научно-практическое значение для фармацевтической химии, соответствует критериям, установленным в

«Положении о присуждении учёных степеней», утверждённом постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Малыгина Дарина Сергеевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, из них по теме диссертации 9 работ; в том числе опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 5. Общий объем составляет 2,9 печатных листа, авторский вклад – 75,7%. Получен 1 патент на изобретение.

**Наиболее значительные работы по теме диссертационного исследования:**

1. Betulin-3,28-diphosphate as a Component of Combination Cytostatic Drugs for the Treatment of Ehrlich Ascites Carcinoma In Vitro and In Vivo Experiments / O. Vorobyova, N. Melnikova, D. Malygina [*et al.*] // *Scientia Pharmaceutica*. – 2018. – Vol.86, №2. – P. 1-14.

2. Betulin-3,28-diphosphate. Physico-Chemical Properties and In Vitro Biological Activity Experiments / N.B. Melnikova, D.S. Malygina, I.N. Klabukova [*et al.*] // *Molecules*. – 2018. – Vol.23, №5. – P. 1-13.

3. Betulin-3,28-diphosphate salt complexes with amines and their antioxidant activity / N.B. Melnikova, D.S. Malygina, O.N. Solovyeva, O.E. Zhiltsova [*et al.*] // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol.10, №2. – P. 87-95.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:**

- федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», профессора кафедры органической химии химического факультета, доктора химических наук, профессора Гущина Алексея Владимировича;

- федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева», профессора кафедры

производственной безопасности, экологии и химии, доктора химических наук, доцента Османова Владимира Кимовича;

- государственного автономного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств», директора, кандидата фармацевтических наук Спицкой Ирины Вячеславовны;

- федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», директора центра контроля качества лекарственных средств ЦКП (НОЦ), доктора фармацевтических наук, профессора Новикова Олега Олеговича;

- федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», директора Центра научных исследований и разработок Центра коллективного пользования, доктора фармацевтических наук Потаниной Ольги Георгиевны.

В отзывах отмечена актуальность, новизна и практическая значимость работы по разработке методов получения и анализа водорастворимых солей и солевых комплексов 3,28-дифосфата бетулина с высокой биологической активностью.

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзывах Гущина Алексея Владимировича и Османова Владимира Кимовича имеются вопросы.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается** их широкой известностью, своими достижениями в данной отрасли науки; наличием публикаций в соответствующей сфере исследований; способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** научная концепция улучшения растворимости 3,28-дифосфата бетулина в воде за счет образования солевых комплексов с аминами, **разработана** методика получения натриевой соли дифосфата бетулина, растворимость которой в  $10^7$  раз выше по сравнению с

бетулином или бетулиновой кислотой; получен патент Российской Федерации на изобретение № 2660649 «Способ получения соли 3,28-дифосфата бетулина»; **предложены** методы идентификации и количественного определения солей и солевых комплексов 3,28-дифосфата бетулина; **доказана** перспективность использования водорастворимых производных 3,28-дифосфата бетулина в комбинации с гидразина сульфатом и 5-фторурацилом при лечении карциномы Эрлиха; **введены** новые подходы к стандартизации впервые полученной субстанции натриевой соли 3,28-дифосфата бетулина.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:** **доказано** влияние структурных модификаций субстанции 3,28-дифосфата бетулина и его натриевой соли на растворимость и биологическую активность, **доказано** антиоксидантное действие и влияние на энергетический метаболизм производных 3,28-дифосфата бетулина в эксперименте на крови крыс, а также показано снижение дозы противоопухолевых препаратов 5-фторурацила и гидразина сульфата и повышение их эффективности в комбинации с 3,28-дифосфатом бетулина при лечении привитой асцитной карциномы Эрлиха у мышей; **применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс** физико-химических и биологических методов исследования; **изложены** методы получения и доказательства структуры солей и солевых комплексов 3,28-дифосфата бетулина; **раскрыта** зависимость растворимости 3,28-дифосфата бетулина от полиморфизма и ее влияние на получение водорастворимых солей и солевых комплексов; **изучена** зависимость растворимости и реакционной способности 3,28-дифосфата бетулина от его структурной модификации; **проведена модернизация** существующих методов получения фосфатсодержащих производных бетулина.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что результаты исследования: внедрены** в учебный процесс на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России и в ГБПОУ НО «Нижегородский медицинский колледж», а также в научно-исследовательскую работу в ГАУЗ НОЦККСЛС; **определены** пределы и перспективы практического

использования водорастворимых производных бетулина на практике; **создан** проект нормативной документации на субстанцию натриевой соли 3,28-дифосфата бетулина; **представлены** практические рекомендации по получению и анализу водорастворимых солей и солевых комплексов бетулина.

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в контрольно-аналитических лабораториях, центрах контроля качества лекарственных средств и в образовательном процессе на профильных кафедрах медицинских образовательных учреждений.

**Оценка достоверности и новизны результатов исследования выявила**, что результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием современных стандартизированных методов исследования. **Теория исследования согласуется** с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации. **Идея базируется** на анализе и обобщении научных данных, полученных в исследованиях отечественных и зарубежных ученых. **Установлено** отсутствие совпадений авторского результата решения научной задачи с результатами, представленными в других научных источниках.

Полученные соискателем результаты с использованием современных методов исследований, сбора и обработки информации, дополняют новыми результатами и данными изучаемый вопрос.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии автора на всех этапах процесса: самостоятельно обозначенной научной задаче и поиске методов решения задач исследования, в непосредственном участии при получении, обработке, статистическом анализе полученных данных, в разработке, внедрении, а также в подготовке основных научных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами, а также наличием последовательной схемы исследований и актуальностью изучаемого вопроса; содержит новые научные результаты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Малыгиной Дарины Сергеевны на тему: «Исследование, получение и стандартизация фосфатсодержащих производных бетулина» является научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая важное значение для современной фармацевтической химии по разработке методов получения и анализа водорастворимых солей и солевых комплексов 3,28-дифосфата бетулина, соответствует требованиям п. 9 - 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Малыгина Дарина Сергеевна – достойна присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На заседании «05» апреля 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Малыгиной Дарине Сергеевне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 17 докторов наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета  
доктор фармацевтических наук,

профессор

Куркин Владимир Александрович

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат фармацевтических наук  
«05» апреля 2019 г.

Жданова Алина Валитовна