

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.068.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «24» ноября 2020 г., № 186

О присуждении Кизимовой Ирине Анатольевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с нуклеофильными реагентами» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 22 сентября 2020 года (протокол заседания № 173) диссертационным советом Д 208.068.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, утвержденный приказом № 753/нк от 12 июля 2017 года.

Соискатель, Кизимова Ирина Анатольевна, 1993 года рождения.

В 2016 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 060301 – Фармация.

В период подготовки диссертации соискатель, Кизимова Ирина Анатольевна, обучалась в очной аспирантуре федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России) на кафедре общей и органической химии по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия с 01.09.2016 г. по 31.08.2019 г.

В настоящее время не работает.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре общей и органической химии.

Научный руководитель – Игидов Назим Мусабекевич, доктор фармацевтических наук (14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедра общей и органической химии, профессор кафедры.

Научный консультант – Чащина Светлана Викторовна, кандидат биологических наук (14.00.25 – Фармакология), доцент, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедра физиологии, доцент кафедры.

Официальные оппоненты:

1. Шорманов Владимир Камбулатович – доктор фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, профессор кафедры;
2. Глушков Владимир Александрович – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, лаборатория биологически активных соединений, старший научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), г. Уфа, в своём положительном отзыве, подписанном Халиуллиным Феркатом Адельзяновичем, доктором фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессором, заведующем кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, указала, что диссертационная работа Кизимовой Ирины Анатольевны на тему «Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с нуклеофильными реагентами», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики, в которой содержится решение важной задачи современной фармацевтической химии по направленному синтезу и поиску высокоэффективных и малотоксичных биологически активных веществ.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати диссертационная работа Кизимовой Ирины Анатольевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Кизимова Ирина Анатольевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 09 октября 2020 г.).

Соискатель имеет 14 опубликованных работ по теме диссертации, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях Перечня ВАК. Общий объем составляет 4,63 печатных листа. Авторский вклад – 87%. Опубликованные научные работы отображают основное содержание диссертации, в них представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значительные работы по теме диссертационного исследования:

1. Химия иминофуранов: XVI 1. Синтез, строение, биологическая активность и циклизация 2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановых кислот / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, С. В. Чащина, И. Н. Чернов, А. Е. Рубцов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55, №11. – С. 1737-1745.
2. Синтез, особенности строения и биологическая активность 4-R-4-оксо-2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден-N-гетарилбутанамидов / И. А. Кизимова, Н. М. Игидов, М. В. Дмитриев, С. В. Чащина, Р. Р. Махмудов, А. И. Сюткина // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89, №12. – С. 1820-1828.
3. Синтез и цитостатическая активность (*E*)-этил-2-амино-5-(3,3-диметил-4-оксобутилиден)-4-оксо-1-(2-фениламинобензамидо)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилата / С. С. Зыкова, И. А. Кизимова, А. И. Сюткина, Ю. С. Токсарова, Н. М. Игидов, Д. Фейруз, Р. Р. Корочкина // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, №10. – С. 15-18.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Заведующего кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск, доктора фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессора Оганесяна Эдуарда Тониковича. Отзыв положительный, без замечаний.

2. Заведующего кафедрой фармации и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Петрова Александра Юрьевича. Отзыв положительный, содержит вопрос уточняющего характера: Возможно ли использовать предложенные схемы синтеза для получения пиразолов или может быть шестичленных гетероциклов?

3. Заведующего кафедрой неорганической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, доктора химических наук (14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессора Москвина Андрея Вадимовича. Отзыв положительный, без замечаний.

4. Профессора кафедры химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, доктора фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессора Сичко Алика Ивановича. Отзыв

положительный, содержит замечание и пожелание: Не понятно, почему при исследовании полученных соединений на противовоспалительную активность автор диссертации сравнивает их с нимесулидом, а не с мефенамовой или флуфенамовой кислотой. Нам представляется, что для дальнейших углубленных фармакологических исследований необходимо ещё брать вещество с шифром 2e (см. табл. 1, стр. 13).

Полученные отзывы на автореферат положительные, содержат высокую оценку актуальности представленной работы, научной новизны и практической значимости полученных результатов. В отзывах отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалифицированном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

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 Кизимовой Ирины Анатольевны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

предложены адаптированные методики синтеза применительно к гидразоноэфирам, гидразоноамидам ацилпировиноградных кислот, производным 2-аминопирролов на основе гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов;

доказано наличие противовоспалительной активности у 48 соединений, анальгетической активности у 42 соединений, цитотоксической активности у 1 соединения;

предложены для более детального и углубленного изучения соединения: этил-2-амино-5-(3,3-диметил-4-оксобутилиден)-4-оксо-1-(2-фениламино бензамидо)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат, проявляющий цитотоксическую, анальгетическую, противовоспалительную активность и 4-оксо-2-(2-(2-(фениламино)бензоил)гидразинилиден)-4-(*p*-толил)бутановая

кислота, обладающая противовоспалительной и анальгетической активностью.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:
доказано протекание реакций синтеза ранее неизвестных 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов, что позволяет планировать и получать соединения с заданной комбинацией заместителей.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы основные конструктивные и трансформационные методы органической и фармацевтической химии, а также методы изучения биологической активности веществ *in vitro* и *in vivo*;

изложены экспериментальные данные по синтезу 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутановых кислот, 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов, алкил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутаноатов, N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов, эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-R-этилиден-1-(2-фениламино)-бензамидо-4,5-дигидро-1H-пиррол)-3-карбоновых кислот, доказаны чистота и структура полученных соединений;

доказаны особенности строения полученных соединений: гидразоноэфиров, гидразоноамидов ацилпировиноградных кислот, производных 2-аминопирролов, гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов и гидразонокислот с использованием ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены перспективы дальнейшего использования двух полученных соединений с выраженной цитоксической, противовоспалительной, анальгетической активностью при низкой острой токсичности в качестве субстанций для создания лекарственных средств;

созданы и адаптированы простые и эффективные методики синтеза широкого ряда новых ациклических и гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью;

представлены акты внедрения в научно-исследовательскую работу кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России и в работу научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты исследований получены с использованием современных приборов: ИК-спектрометр ФСМ-1201, спектрометр ЯМР Bruker Avance III (400 и 100 МГц), SMP40, Kratos MS-30, дифрактометр Xcalibur Ruby. Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных;

теория исследования построена на известных проверяемых данных, согласуется с имеющимися в литературе опубликованными материалами других авторов по теме диссертации;

идея базируется на литературных сведениях, анализе теоретических и практических результатов предыдущих исследований по этой теме;

установлено отсутствие совпадений авторского результата решения научной задачи с результатами, представленными в других научных источниках;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Полученные соискателем практические результаты с использованием современных методов исследования дополняют уже известные теории новыми данными.

Личный вклад соискателя состоит постановке цели и задач, определении плана исследований, изучении и обобщении литературных данных, осуществлении химического эксперимента, интерпретации результатов физико-химических методов анализа, фармакологического

скрининга, статистической обработке полученных результатов, личном участии в апробации результатов исследования, а также написании научных статей, диссертационной работы и автореферата.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами; содержит новые научные данные, что свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

Диссертация Кизимовой Ирины Анатольевны соответствует требованиям п.п. 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по усовершенствованию уже известных методик синтеза и исследованию биологической активности новых соединений, полученных на основе химических превращений 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов, которая имеет существенное значение для развития фармацевтической науки.

На заседании 24 «ноября» 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Кизимовой Ирине Анатольевне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.04.02-Фармацевтическая химия, фармакогнозия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 16, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Гейн Владимир Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук



Замараева Татьяна Михайловна

«24» ноября 2020 г.