

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., № 187

О присуждении Хренкову Алексею Николаевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Химический состав и фитостимулирующее действие продуктов бактериальной деструкции ацетилсалициловой кислоты» по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «22» сентября 2020 года (протокол заседания № 172) 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 12.07.2017 года.

Соискатель, Хренков Алексей Николаевич, 1992 года рождения.

В 2015 году соискатель окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности Фармация.

В период подготовки диссертации Хренков Алексей Николаевич обучался 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 аналитической химии по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия с 01.09.2016 г. по 31.08.2019 г.

Работает в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре аналитической химии в должности ассистента (с 2017 года по настоящее время).

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре аналитической химии.

Научный руководитель – Вихарева Елена Владимировна, доктор фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия, 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедра аналитической химии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Федосеева Людмила Михайловна – доктор фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия, 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, кафедра фармации, профессор.

2. Кобелева Татьяна Алексеевна – доктор фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, кафедра химии, заведующий кафедрой дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения



Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), г. Томск, в своём положительном отзыве, подписанном Белоусовым Михаилом Валерьевичем, доктором фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия; 14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология, профессором, заведующем кафедрой фармацевтического анализа, указала, что диссертационная работа Хренкова Алексея Николаевича является самостоятельным, законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной проблеме, результаты которого имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики в области разработки методов анализа лекарственных средств и их метаболитов в биологических объектах.

В диссертационном исследовании А.Н. Хренкова решена важная фармакохимическая задача, заключающаяся в установлении химического состава и фитостимулирующего действия продуктов бактериальной деструкции ацетилсалициловой кислоты.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности, уровню публикаций и степени апробации полученных результатов, а также обоснованности выводов диссертационная работа Хренкова Алексея Николаевича соответствует требованиям п.п. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Хренков Алексей Николаевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Хренкова Алексея Николаевича обсуждён на заседании кафедры фармацевтического

анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 04/20 от 20.10.2020 г.).

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы. Общий объем составляет 3,34 печатных листа. Авторский вклад – 76 %. Опубликованные печатные 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 значимые работы по теме диссертационного исследования:**

1. Использование тонкослойной хроматографии для идентификации продуктов биодеструкции салицилата натрия в культуральных средах родококков / А. Н. Хренков, Е. В. Вихарева, И. И. Мишенина, М. И. Рычкова // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. – 2018. – № 4. – С. 181-187.

2. Определение салицилата натрия и продуктов его биодеструкции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / А. Н. Хренков, Е. В. Вихарева, Е. В. Тумилович, Ю. Н. Карпенко, М. И. Рычкова, Е. А. Тюмина // Биофармацевтический Журнал. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 31-35.

3. Идентификация гентизиновой и фумаровой кислот в составе продуктов биодеструкции ацетилсалициловой кислоты / А.Н. Хренков, Е. В. Вихарева, З. В. Касьянов //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – № 4.– С. 37-42.

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

1.Заведующего кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, доктора фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессора Куркина Владимира



Александровича. Отзыв положительный. Вопросы: Почему в качестве объекта исследования из лекарственных растений выбран именно зверобой продырявленный? Из автореферата неясно, влияют ли продукты биодеструкции ацетилсалициловой кислоты на содержание других (помимо флавоноидов) биологически активных веществ травы зверобоя продырявленного.

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. Вопрос: При чтении автореферата остался непонятным механизм фитостимулирующего действия фумаровой кислоты. Какова биохимия данного процесса?

3. Заведующего кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет», г. Астрахань, доктора химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессора Великородова Анатолия Валерьевича. Отзыв положительный. Замечание: Рисунки 3, 4, 5 и 6 в автореферате бледные, оцифровка не читаема.

4. Начальника испытательной лаборатории центра контроля качества лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, доктора фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), доцента Тернинко Инны Ивановны. Отзыв положительный. Замечание и вопрос: Отсутствие в автореферате сведений об изменении

флавоноидного состава травы зверобоя продырявленного под действием продуктов биодеструкции ацетилсалициловой кислоты. Как влияет испытуемый агент на содержание других биологически активных веществ в траве зверобоя?

5. Профессора кафедры токсикологической и аналитической 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 (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия) Ремезовой Ирины Петровны. Отзыв положительный, без замечаний.

6. Заведующего кафедрой аналитической химии и экспертизы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, доктора химических наук (02.00.04 – Физическая химия), профессора Дегтева Михаила Ивановича. Отзыв положительный. Замечание: Немногочисленность цветореагентов, использованных для идентификации продуктов биодеструкции ацетилсалициловой кислоты (всего 2 наименования). Вопросы: Почему именно содержание флавоноидов определялось при изучении фитостимулирующего действия продуктов биодеструкции ацетилсалициловой кислоты на зверобой продырявленный? Исследовались ли другие действующие вещества этого растения? Чем можно объяснить в 2 раза меньшую продолжительность процесса биодеструкции ацетилсалициловой кислоты (0,25%) в виде таблеток по сравнению с фармацевтической субстанцией (11 суток)? Изменялся ли состав минерально-солевой среды RS или процесс биодеструкции ацетилсалициловой кислоты определялся значением  $pH=6,7$ ?



Полученные отзывы на автореферат положительные, содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, 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 учёной 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 Хренкова Алексея Николаевича.

**Диссертационный совет отмечает,** что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработана** методика для оценки содержания ацетилсалициловой кислоты в постферментационных средах родококков; характеризующаяся выраженной специфичностью, воспроизводимостью и точностью;

**установлен** химический состав продуктов биодеструкции и пути метаболизма ацетилсалициловой кислоты с образованием нетоксичных продуктов, проявляющих фитостимулирующее действие в отношении лекарственных растений на примере зверобоя продырявленного;

**предложен** лабораторный регламент получения нового фитостимулятора, представляющего собой продукты биодеструкции ацетилсалициловой кислоты.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** положения о химическом составе и фитостимулирующем действии продуктов бактериальной деструкции ацетилсалициловой кислоты, вносящие вклад в расширение представлений об их свойствах и биологической активности;

**применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс современных химических, физико-химических, микробиологических, фармакологических, математических и статистических методов анализа для определения химического состава метаболитов и основных путей бактериального разложения ацетилсалициловой кислоты; параметров скорости процесса биодеструкции и свойств образующихся продуктов;

**изучены** факторы, влияющие на условия хроматографического анализа ацетилсалициловой кислоты и ее метаболитов в постферментационных средах родококков; параметры, влияющие на скорость процесса биодеструкции, химический состав образующихся продуктов и их биологическую активность;

**предложены** оптимальные условия идентификации ацетилсалициловой кислоты и ее бактериальных метаболитов методом ТСХ и количественного анализа – методом обращенно-фазовой ВЭЖХ;

**доказана** пригодность разработанных методик для динамического детектирования метаболитов и определения содержания ацетилсалициловой кислоты в процессе биодеструкции; малая токсичность образующихся продуктов и их фитостимулирующее действие.

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

**разработаны** методики хроматографического анализа ацетилсалициловой кислоты и ее бактериальных метаболитов, которые с положительным результатом **апробированы** в РИЦ «Фарматест» (г. Пермь), ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (г. Пермь) и **используются** в учебном процессе Пермской государственной фармацевтической академии и Пермского государственного национального исследовательского университета;

**определены** перспективы практического использования продуктов биодеструкции ацетилсалициловой кислоты в качестве стимуляторов роста



лекарственных растений и индукторов накопления в них биологически активных веществ;

**представлен** лабораторный регламент получения продуктов биодеструкции ацетилсалициловой кислоты.

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать для эколого-фармацевтического мониторинга и при реализации биотехнологических решений процессов доочистки сточных вод фармацевтических предприятий от салицилатов.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**для экспериментальных работ** использовано сертифицированное и поверенное оборудование, фармакопейные методы анализа, проведена валидация аналитических методик, результаты исследования статистически обработаны и воспроизводимы в различных условиях;

**теория исследования согласуется** с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации;

**идея базируется** на анализе и обобщении научных результатов, полученных в исследованиях отечественных и зарубежных ученых;

**использованы** данные по физико-химическим свойствам изучаемого соединения и продуктов его биодеструкции, а также метаболическим путям разложения ацетилсалициловой кислоты различными микроорганизмами;

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

**Личный вклад соискателя** состоит в выборе объектов исследования, постановке цели и задач, определении плана работы, изучении и обобщении данных литературы, проведении комплекса лабораторных и полевых

экспериментов, статистической обработке полученных результатов, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе, написании автореферата и диссертации.

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.

Диссертационная работа Хренкова Алексея Николаевича соответствует требованиям п.п. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной фармакохимической задачи по установлению химического состава, свойств продуктов бактериальной деструкции ацетилсалициловой кислоты и разработке методов их анализа в биологических объектах с целью эколого-фармацевтического мониторинга.

На заседании 24 «ноября» 2020 г. диссертационный совет принял решение присудить Хренкову Алексею Николаевичу 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.