

ПРОТОКОЛ №1

заседания диссертационного совета по доработке диссертации согласно замечаниям экспертного совета КОКСОН МОН РК

«17» мая 2022 г.

14.00 часов

г. Караганда

Всего постоянных членов диссертационного совета - 3, из них 3.

Постоянные члены диссертационного совета:

- 1) Адекенов Сергазы Мынжасарович, академик НАН РК, доктор химических наук, профессор, председатель диссертационного совета;
- 2) Ивасенко Светлана Александровна, д.фарм.н., ассоциированный профессор, заместитель председателя;
- 3) Жабаета Анар Ниханбаевна, к.фарм.н., ученый секретарь совета.

Председатель диссертационного совета – Адекенов С.М.: Уважаемые члены диссертационного совета и участники заседания!

Уважаемые члены диссертационного совета, согласно положения Комитета по обеспечению Качества в сфере образования и науки о диссертационном совете, утвержденный приказом Министра образования науки в связи с тем, что я являюсь научным консультантом диссертационной работы Шаймерденовой Жанар Рахимовны, то я должен возложить обязанности председателя сегодняшнего заседания на заместителя председателя диссертационного совета профессора Ивасенко Светлану Александровну. Это принято по положению, будут ли какие-то другие мнения, нет, если нет возражений, то я попрошу Светлану Александровну принять участие и руководство данного заседания. Пожалуйста, Светлана Александровна.

Председатель заседания: Спасибо большое, Сергазы Мынжасарович. Уважаемые члены диссертационного совета, на проверку поступила доработанная диссертационная работа Шаймерденовой Жанар Рахимовны «Новые лекарственные вещества на основе терпеноидов полыни гладкой и технология их производства».

Разрешите слово предоставить ученому секретарю диссертационного совета Жабаетой Анар Ниханбаевне. Анар Ниханбаевна, пожалуйста.

Ученый секретарь – Жабаета А.Н.: Ранее было получено заключение экспертного совета протокол №1 от 16 февраля 2022 г. по доработке диссертационной работы и повторной защиты диссертации Жанар Рахимовны. Имеются следующие замечания по диссертации:

-В главе «Материалы и методы» отсутствуют подробное описание методик по определению антимикробной, противовоспалительной, цитотоксической активностей, а также критерии оценки результатов

исследований. Диссертант ссылается на литературные источники, где описываются соответствующие тесты.

- В пункте 8.1 Цитотоксическая активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) нет четкого описания, как интерпретировать результаты, в таблице 16 не указаны единицы измерения цитотоксической активности, есть ли достоверная разница с препаратом сравнения – субстанцией препарата «Арглабина».

- В пункте 8.2 Цитотоксическая активность в отношении культуры клеток HepG2 (клетки гепатоцеллюлярной карциномы) говорится «Концентрация исследуемых образцов составила 3,0 и 5,0 мкг/мл», в то же время в таблице 17 указаны концентрации 0,1, 0,5, 1,0 и 1,5 мкг/мл. Результаты описаны не в полном объеме, не понятно, что значит «высокая цитотоксичность». Нет препарата сравнения.

- В пункте 8.4 Антимикробная активность новых производных арголида и эфирного масла из неполярной фракции углекислотного экстракта полыни гладкой также не указано, как интерпретировать результаты, нет единиц измерения антимикробной активности. В тексте указан контроль – диметилсульфоксид, однако в таблице 19 его нет. Достоверность различий между группами требуют дополнительных коррекций.

- В пункте 8.5 Противовоспалительная активность эфирного масла из неполярной фракции углекислотного экстракта полыни гладкой и эпоксиарголида в таблице 20 и тексте не указано, проводился ли статистический сравнительный анализ между группами, как по массе животных (были ли они однородными), так и по количеству экссудата, но в акте испытаний достоверность различий есть. Нет объяснений по поводу отсутствия группы интактных животных.

- Цель работы требует коррекции в соответствии с темой диссертации.

Благодарю за внимание!

Председатель заседания: Спасибо большое, Анар Ниханбаевна. Жанар Рахимовна, ответьте, пожалуйста, на каждое замечание экспертного совета.

Диссертант - Шаймерденова Жанар Рахимовна: Спасибо большое, Светлана Александровна.

В диссертационной работе Шаймерденовой Ж.Р. на тему: «Новые лекарственные вещества на основе терпеноидов полыни гладкой и технология их производства» в соответствии с заключениями Экспертного совета внесены следующие корректировки по следующим пунктам:

1. «В главе «Материалы и методы» отсутствуют подробное описание методик по определению антимикробной, противовоспалительной, цитотоксической активностей, а также критерии оценки результатов исследований. Диссертант ссылается на литературные источники, где описываются соответствующие тесты».

В соответствии с данным замечанием на страницах 37-40 диссертационной работы в раздел «Материалы и методы» включены описание методик по определению антимикробной, противовоспалительной, цитотоксической активности, а также критерии оценки результатов исследований, а именно:

Изучение цитотоксической активности в отношении личинок морских рачков Artemia salina (Leach) (стр. 37)

Определение цитотоксической активности образцов проводилось в стандартизованных условиях в лаборатории фармакологии АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» с применением валидных методик доклинических исследований фармакологических веществ [81, 82].

Эксперименты проводились на личинках 2-х дневного возраста в условиях культивирования *in vitro*. Личинки выращены погружением яиц морских рачков *Artemia salina* (Leach) в 5% искусственную морскую воду и инкубировали 48 ч при температуре 37°C.

Навеску каждого исследуемого образца в количестве 2 мг растворили в 2 мл этанола, затем из этого раствора брали по 500 мкл (3 параллели), 50 мкл (3 параллели), 5 мкл (3 параллели). После испарения этанола в каждый флакон добавили по 5 мл искусственной морской воды. Таким образом, если начальная масса навески составляла 2 мг, то конечные концентрации каждого образца составили 100 мкг/мл, 10 мкг/мл и 1 мкг/мл, соответственно, каждой концентрации в 3 повторениях. В качестве контроля использовали раствор 5% искусственной морской воды.

В каждый флакон с образцами с помощью пастеровской пипетки сажали по 10 личинок морских рачков *Artemia salina* 2-дневного возраста. После этого все флаконы оставляли при комнатной температуре на свету на 24 часа. По истечении 24 часов пересчитывали выжившие и погибшие личинки [81, р. 31; 82, р. 15]. Смертность личинок (М) определяли по следующей формуле: $M = (A-B)/Z \times 100$, где А - количество мертвых личинок после 24 ч; В - среднее количество мертвых личинок в отрицательном контроле; Z - общее количество личинок. Цитотоксическую активность определяли по выживаемости морских личинок *Artemia salina* при их инкубировании в растворах испытуемых веществ с концентрациями 1, 10 и 100 мкг/мл.

Так же с использованием полученных данных по верхнему и нижнему токсическому лимиту рассчитывали половинную токсическую дозу (IC₅₀) каждого образца. Препаратом сравнения служил гидрохлорид 13-диметиламино-1,10β-эпокси-5,7α,6,11β(Н)-гвай-3,4-ен-6,12-олида (субстанция препарата «Арглабин»), обладающий противоопухолевой активностью.

Изучение цитотоксичности в отношении культуры клеток HepG2 (клетки гепатоцеллюлярной карциномы) стр. 37

Определение цитотоксичности образцов проводили в Научно-исследовательском институте проблем биологической безопасности (Жамбылская область) с применением методик, описанных в работах [83-86].

Для экспериментов использована культура клеток Hep G2 в 96-луночных планшетах. Для культивирования клеток использовали среду ЕМЕМ с добавлением 200 тМ L-глутамина, 10% эмбриональной сыворотки КРС, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 25 мкг/мл амфотерицина В. Инкубация клеток проводилась при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

Вещества вносили через 24 часа культивирования клеток. Все образцы предварительно растворяли в диметилсульфоксиде. Разведение образцов проводилось питательной средой, затем их фильтровали через мембранные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм. Концентрация исследуемых образцов составила 0,1, 0,5, 1,0 и 1,5 мкг/мл.

Контрольные группы составляли клетки, содержащие аналогичные концентрации диметилсульфоксида.

Инкубацию культур клеток с образцами проводили при 37°C в течение 72 часов, затем в среду добавили 20 мкл готового раствора 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид (далее - МТТ) (исходная концентрация 5 мг/мл в фосфатном буфере). Инкубирование с МТТ проводилось в течение 4 часов при 37°C. В результате удаления среды образовался нерастворимый формазан, который экстрагировали при добавлении 100 мкл диметилсульфоксида в течение 15 мин в темноте при комнатной температуре. Для измерения оптической плотности использовали спектрофотометр StatFax 2100, длина волны составила 492 нм.

Цитотоксическую активность определяли по специфической гибели культуры клеток HepG2. Специфическую гибель клеток HepG2 рассчитывали по следующей формуле: $SD (\%) = A - B / A \times 100$, где А - оптическая плотность контрольной пробы; В - оптическая плотность рабочего раствора.

При анализе цитотоксической активности проводилось сравнение специфической гибели культуры клеток HepG2 в образцах с концентрацией 0,1, 0,5, 1,0 и 1,5 мкг/мл и в контрольной группе.

Изучение антимикробной активности стр.38

Антимикробную активность исследовали на штаммах грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и на дрожжевых грибах *Candida albicans* методом диффузии в агар (лунок) в лаборатории фармакологии АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» с применением методик, описанных в работах [87]. Препараты сравнения – гентамицин для бактерий и нистатин для дрожжевого грибка *Candida albicans*.

Для исследования использовали образцы в количестве 1 мг, препараты сравнения (гентамицин и нистатин) в количестве 1 мг.

Чтобы создать оптимальную толщину слоя равной 4-5 мм использовали чашки Петри в них 2% с содержанием мясopептонного агара (pH 7,2-7,4) в количестве 20 мл, которые устанавливали в горизонтальном положении. Среда Сабуро использовали для дрожжевого грибка *Candida albicans*. Перед посевом чашки со средой подсушивали в термостате.

Культура микроорганизмов выращивали на жидкой среде pH 7,3 ± 0,2 при температуре от 30 до 35°C в течение 18-20 часов. Засев исследуемых тест-штаммов проводили в чашки по методу «сплошного газона» с соответствующими питательными средами разведением культур 1:1000 в стерильном 0,9%-ном растворе натрия хлорида при добавлении 1 мл взвеси испытуемых микроорганизмов. Излишек микроорганизмов был удален подсушиванием в течение 30 минут. В лунки агара размером 6,0 мм, сформированные на расстоянии 2,5 см от центра чашки Петри, наносили исследуемые образцы, контроль (диметилсульфоксид) и препараты сравнения гентамицин, нистатин. В термостате проводили инкубацию при температуре 37 °C в положении по горизонтали для формирования круглых зон. После суток измеряли диаметры зоны угнетения роста. Величина диаметра зоны подавления роста от 0 до 10 мм, а также сплошной рост в чашке интерпретировались как отсутствие антимикробной активности, от 10 до 15 мм – низкая чувствительность, от 15 до 20 мм – умеренно выраженная чувствительность, более 20 мм – выраженная чувствительность штаммов к исследуемым образцам. Воспроизводимость результатов каждого образца оценивалась в трёх параллельных группах.

При анализе антимикробной активности проводилось сравнение величин диаметров зон подавления роста штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и гриба *Candida albicans* под воздействием исследуемых образцов и препаратов сравнения.

Изучение противовоспалительной активности стр. 39

Исследование противовоспалительной активности образцов проводили в лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии АО «МНПХ «Фитохимия» с применением методики описанной в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-е издание, перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005 – 832 с.

Для оценки острой экссудативной реакции, было отобрано 30 белых беспородных крыс, сопоставимых по массе тела и возрасту, одного пола. Масса тела животных в среднем составила 288±28,5 грамм. Животные случайным образом с использованием метода конвертов были распределены на 5 групп: первая группа - контрольные животные, во второй группе в качестве

противовоспалительного препарата применялся препарат «Диклофенак натрия» в дозе 8 мг/кг из группы нестероидных противовоспалительных средств, в третьей группе доза «Диклофенака натрия» составила 50 мг/кг, в четвертой - применялось эфирное масло из неполярной фракции углекислотного экстракта полыни гладкой (EOAg) в дозе 25 мг/кг и в пятой группе животных использовался эпоксиарголид (AGEP) в дозе 50 мг/кг. В дизайн эксперимента не была включена интактная группа животных, так как у данной группы животных не моделируется острый перитонит и уровень экссудата будет равен нулю, потому что это условно здоровые животные.

Исследуемые образцы в третьей и четвертой группе животных изучали в дозе 25 мг/кг и 50 мг/кг при пероральном введении в виде крахмальной слизи соответственно. Препарат сравнения «Диклофенак натрия» изучали в дозе 8 мг/кг и 50 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентное количество крахмальной слизи.

Исследуемые образцы вводили однократно за 1 час до введения 1% раствора уксусной кислоты в объеме 1 мл на 100 г массы в тела крыс, тем самым, вызывая острую экссудативную реакцию (перитонит). Через 3 часа после внутрибрюшного введения 1% раствора уксусной кислоты, крыс забивали, вскрывали брюшную полость. Затем тупой иглой при помощи шприца отсасывали весь экссудат, накопленный в плевральной полости и измеряли его объем.

После экспериментов по оценке острой экссудативной реакции исследуемых объектов, проведена статистическая обработка результатов.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «GraphPad Prism v. 6.0». Для проверки нормальности распределения результатов наблюдений использовались методы описательной статистики, графически и с использованием статистических критериев (Kolmogorova-Smirnova). Также вычислялось среднее значение (mean), стандартная ошибка среднего (standard error- SE), стандартное отклонение (standard deviation – SD), медиана.

Для выявления статистически значимых различий переменных между образцами при определении цитотоксической и антимикробной активности применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Для анализа межгрупповых различий при оценке противовоспалительной активности применялся непараметрический критерий Mann-Whitney U-test.

2. «В пункте 8.1 Цитотоксическая активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) нет четкого описания, как интерпретировать результаты, в таблице 16 не указаны единицы измерения цитотоксической активности, есть ли достоверная разница с препаратом сравнения – субстанцией препарата «Арглабина»».

На странице 37 диссертационной работы в разделе «Материалы и методы» приведена формула (1), по которой интерпретировали результаты по

определению цитотоксичности образцов, а именно пересчитывали выживших и погибших личинок.

Выживаемость личинок (M) определяли по следующей формуле (1):

$$M(\%) = \frac{A-B}{Z} \cdot 100 \quad (1)$$

где A – среднее количество мертвых личинок после 24 ч;

B – среднее количество мертвых личинок в отрицательном контроле;

Z – среднее количество личинок.

На страницах 99-100 диссертационной работы в подглаве «8.1 Цитотоксическая активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach)» откорректирована таблица 16, в которой указаны единицы измерения цитотоксической активности IC₅₀ в мкг/мл.

Таблица 16 – Цитотоксическая активность образцов новых производных арголида

Наименование вещества	Концентрация мкг/мл	Количество выживших личинок			Выживаемость личинок, %	IC ₅₀ , мкг/мл	Активность
		1-я параллель	2-я параллель	3-я параллель			
1	2	3	4	5	6	7	8
Арголид (91)	1	9	9	8	86,6	94,2	Обладает
	10	6	6	6	60,0		
	100	4	4	4	40,0		
Анабазинил арголид (92)	1	8	8	8	80,0	59,2	Обладает
	10	5	4	5	63,3		
	100	4	4	3	36,6		
Цитизинила арголид (93)	1	8	9	8	83,3	84,3	Обладает
	10	6	6	5	56,6		
	100	6	4	5	50,0		
Пиридин арголид (94)	1	8	9	9	86,6	92,2	Обладает
	10	6	6	5	56,6		
	100	4	4	4	40,0		
1-Фторбензил-про изводное арголида (95)	1	8	8	9	83,3	79,1	Обладает
	10	5	6	5	53,3		
	100	3	4	4	36,6		
2-Фторбензил-про изводное арголида (96)	1	9	9	8	86,6	102,5	Обладает
	10	7	6	6	63,3		
	100	5	4	4	43,3		
Бензилхлорид производное арголида (97)	1	8	8	8	80,0	42,2	Обладает
	10	4	5	5	63,3		
	100	3	3	4	33,3		
Эпоксиарголид (98)	1	8	8	8	80,0	75,2	Обладает
	10	5	5	5	50,0		
	100	3	3	4	33,3		
Препарат сравнения:	1	8	7	7	73,3	20,6	
	10	5	4	4	43,3		

гидрохлорид 13- диметиламино- 1,10β-эпокси- 5,7α,6,11β(H)- гвай-3,4-ен- 6,12-олида	100	4	2	2	26,6		
Контроль		10	10	10	100		

Приведена достоверная разница с препаратом сравнения – гидрохлорид 13-диметиламино-1,10β-эпокси-5,7α,6,11β(H)-гвай-3,4-ен-6,12-олида в следующей редакции: «Причем регистрируется общая закономерность, что с увеличением дозы происходит увеличение степени выраженности цитотоксического эффекта. При проведении дисперсионного анализа независимых выборок, учитывающего вероятность ошибки первого типа ($\alpha = 0,05$), показано, что наиболее выраженный токсический эффект был у препарата сравнения «Гидрохлорид 13-диметиламино-1,10β-эпокси-5,7α,6,11β(H)-гвай-3,4-ен-6,12-олида» $IC_{50}=20,6$ мкг/мл в сравнении с арголидом и его производными и контролем ($P<0,05$). Из производных арголида наиболее низкой цитотоксичностью обладает сам арголид (91) с $IC_{50}=94,2$ мкг/мл и 2-фторбензилпроизводное арголида (96) с $IC_{50}=102,5$ мкг/мл, более цитотоксичными были бензилхлоридпроизводное арголида (97) с $IC_{50}=42,2$ мкг/мл, анабазиниларголид (92) с $IC_{50}=59,2$ мкг/мл и эпоксиарголид (98) с $IC_{50}=75,2$ мкг/мл ($P<0,05$)».

3. «В пункте 8.2 Цитотоксическая активность в отношении культуры клеток НерG2 (клетки гепатоцеллюлярной карциномы) говорится «Концентрация исследуемых образцов составила 3,0 и 5,0 мкг/мл», в тоже время в таблице 17 указаны концентрации 0,1, 0,5, 1,0 и 1,5 мкг/мл. Результаты не описаны не в полном объеме, не понятно, что значит «высокая цитотоксичность». Нет препарата сравнения»

На странице 101 диссертационной работы в подглаве «8.2 Цитотоксическая активность в отношении культуры клеток НерG2 (клетки гепатоцеллюлярной карциномы)» откорректировано предложение «Результаты исследования цитотоксической активности образцов: эпоксиарголида (98), анабазиниларголида (92) в концентрациях 0,1, 0,5, 1,0 и 1,5 мкг/мл на клетках Нер G2 приведены в таблице 17».

На странице 101 диссертационной работы в таблице 17 добавлены данные по специфической активности гибели клеток Нер G2.

На странице 101 диссертационной работы результаты дополнены выводами по изучению цитотоксической активности в следующей редакции: «Выраженную цитотоксичность на культуре клеток НерG2 показали образцы анабазиниларголида (92) и эпоксиарголида (98) в концентрациях 0.1, 0.5, 1.0, 1.5 мкг/мл. При этом под воздействием эпоксиарголида (98) отмечается значимое увеличение специфической гибели клеток Нер G2 при повышении его

концентрации до 1.5 мкг/мл, то есть эпоксиарголид (98) проявляет более выраженную цитотоксичность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы НерG2».

Словосочетание «высокая цитотоксичность» откорректирована как «выраженная цитотоксичность».

Сравнение изучаемых образцов на цитотоксичность гепатоцеллюлярной карциномы НерG2 проводилось с контрольной группой – диметилсульфоксид.

В условиях первичного скрининга использование препарата сравнения не требуется, так как определялась цитотоксичность образца для дальнейшего его изучения.

4. «В пункте 8.4 Антимикробная активность новых производных арголида и эфирного масла из неполярной фракции углекислотного экстракта полыни гладкой также не указано, как интерпретировать результаты, нет единиц измерения антимикробной активности. В тексте указан контроль – диметилсульфоксид, однако в таблице 19 его нет. Достоверность различий между группами требуют дополнительных коррекций».

На странице 39 диссертационной работы в разделе «Материалы и методы» интерпретация результатов проводилась по измерению величины диаметра зоны подавления роста от 0 до 10 мм, а также сплошной рост в чашке интерпретировались как отсутствие антимикробной активности, от 10 до 15 мм – низкая чувствительность, от 15 до 20 мм – умеренно выраженная чувствительность, более 20 мм – выраженная чувствительность штаммов к исследуемым образцам. Воспроизводимость результатов каждого образца оценивалась в трёх параллельных группах.

На странице 104 диссертационной работы в подглаве «8.4 Антимикробная активность новых производных арголида и эфирного масла из неполярной фракции углекислотного экстракта полыни гладкой» в таблице 19 добавлена единица измерения антимикробной активности как «Диаметр зоны задержки роста, мм».

В качестве препаратов сравнения использованы нистатин и гентамицин, данные представлены в таблице 19. Результаты исследования антимикробной активности контроля – диметилсульфоксида включены в таблицу 19.

В таблице 19 откорректирована достоверность различий между группами.

Наименование вещества	<i>St. aureus</i>	<i>Bac. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
	Диаметр зоны задержки роста, мм			
Арголид (91)	15±1,15	12±1,0	-	
Анабазиниларголида (92)	15±1,5	14±1,7*	-	13±1,7
Цитизиниларголида (93)	17±1,0	15±1,7	13±1,7	14±2,0
Пиридинарголида (94)	-	-	16±1,0*	15±1,5
2-Фторбензилпроизводное арголида (96)	14±1,7	-	14±1,7	-
Бензилхлоридпроизводное арголида (97)	-	13±1,5*	14±2,0	-
Эпоксиарголид (98)	15±1,23	14±1,0*	-	

Эфирное масло	16 ± 1,7	-	17 ± 1,5	20 ± 1,0
Гентамицин	24 ± 2,0	21 ± 1,7	26 ± 2,0	-
Нистатин	-	-	-	21 ± 1,5
Контроль (диметилсульфоксид)	-	-	-	-
* – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения				

5. «В пункте 8.5 Противовоспалительная активность эфирного масла из неполярной фракции углекислотного экстракта полыни гладкой и эпоксиарголида в таблице 20 и тексте не указано, проводился ли статистический сравнительный анализ между группами, как по массе животных (были ли они однородными), так и по количеству экссудата, но в акте испытаний достоверность различий есть. Нет объяснений по поводу отсутствия группы интактных животных».

Согласно данному замечанию проведено повторное изучение образцов эфирного масла и эпоксиарголида на противовоспалительную активность.

На страницах 104-105 диссертационной работы в подглаве «8.5 Противовоспалительная активность эфирного масла из неполярной фракции углекислотного экстракта полыни гладкой и эпоксиарголида» проведен статистический сравнительный анализ между группами, как по массе животных, так и по количеству экссудата.

Данные приведены в таблице 20.

Исследуемый показатель	Контроль (крахмальная слизь) n=10	Диклофенак натрия n=10	Эфирное масло из неполярной фракции углекислотного экстракта полыни гладкой n=10	Диклофенак натрия n=10	Эпокси арголид (крахмальная слизь) n=10
Доза, мг/кг	-	25	25	50	50
Масса животных, г	286,0 ± 11,6	280,1 ± 15,1	289,6 ± 16,0	292,6 ± 15,43	296,4 ± 11,1
Количество экссудата, мл	5,3 ± 1,0	4,4 ± 1,4	3,8 ± 1,2*	3,5 ± 0,9*	3,3 ± 1,1*
* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем					

В дизайн эксперимента не была включена интактная группа животных, так как у интактной группы животных уровень экссудата равен нулю, потому что это условно здоровые животные. Если бы в качестве объекта исследования использовалась кровь, то интактная группа, была бы введена в эксперимент, в качестве группы сравнения нормальных показателей.

6. Цель работы требует коррекции в соответствии с темой диссертации

На странице 7 диссертационной работы откорректирована цель работы как «Разработка комплексной технологии получения новых лекарственных средств на основе биологически активных терпеноидов» и внесены вправки в аннотацию.

Благодарю за внимание!

Председатель заседания: Спасибо, Жанар Рахимовна. Вы устранили все замечания по фармакологической части и откорректировали цель. В связи с вышеизложенным, считаю, что можно диссертационную работу направить на повторную защиту. Проголосуем «За» или «Против» за повторную защиту диссертационной работы. Все единогласно согласны, спасибо.

Диссертационная работа Шаймерденовой Жанар Рахимовны на тему «Новые лекарственные вещества на основе терпеноидов полыни гладкой и технология их производства», соответствующая требованиям, предъявляемым к диссертациям, защищаемым по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства», принимается к повторной защите в диссертационном совете при Медицинском университете Караганды по присуждению степени доктора философии (PhD).

**Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.фарм.н., ассоц. профессор**

С.А. Ивасенко

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.фарм.н.**



А.Н. Жабаета