

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета по фармации по специальностям 6D110400 – «Фармация» и 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» при Казахском Национальном Медицинском Университете им. С.Д. Асфендиярова по защите диссертации Махатовой Балжан Галымжановны на тему «Разработка технологии и стандартизация лекарственных средств коровяка джунгарского (*Verbascum songaricum Schrenk*)», представленной на соискание ученой степени доктора философии (PhD)

г. Алматы

от 27 августа 2016 г.

ПРОТОКОЛ № 3

На заседании присутствовало 9 членов Диссертационного совета из 10. 1 член Диссертационного совета отсутствовал по уважительной причине.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Защита диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) Махатовой Балжан Галымжановны на тему: «Разработка технологии и стандартизация лекарственных средств коровяка джунгарского (*Verbascum songaricum Schrenk*)» по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» (защита на русском языке).

Председательствующий Диссертационного Совета – доктор фармацевтических наук, профессор Бисенбаев Эдуард Мухамеджанович.

Ученый секретарь Диссертационного совета – доктор фармацевтических наук Бошкаева Асыл Кенесовна.

Из 10 членов Диссертационного совета по явочному листу на заседании присутствовали 9, в том числе:

1. Пралиев Калдыбай Жайловович, академик НАН РК, д.х.н., профессор, 02.00.03 – органическая химия;
2. Бисенбаев Эдуард Мухамеджанович, д.фарм.н., профессор, 15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия;
3. Махатов Бауыржан Калжанович, д.фарм.н., профессор, 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
4. Бурашева Гаухар Шахмановна, д.х.н., профессор, 02.00.10 – неорганическая химия;
5. Ивасенко Светлана Александровна, д.фарм.н., 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела, 15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия;
6. Азембаев Амир Аканович, к.фарм.н., 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
7. Датхаев Убайдилла Махамбетович, д.фарм.н., профессор, 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
8. Устенова Гульбарам Омаргазиевна, д.фарм.н., доцент, 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
9. Бошкаева Асыл Кенесовна, д.фарм.н., 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия.

По уважительным причинам отсутствовал 1 член Диссертационного совета: Рахимов Кайролла Дюйсенбаевич, д.м.н., профессор, 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология.

Председательствующий Диссертационного Совета:

Глубокоуважаемые члены Диссертационного Совета!

Кворум для проведения Диссертационного совета имеется. Разрешите заседание Диссертационного совета по фармации по специальностям 6D110400 – «Фармация» и 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» при Казахском Национальном Медицинском Университете им. С.Д. Асфендиярова считать открытым.

На повестке дня - защита диссертации Махатовой Балжан Галымжановны на тему: «Разработка технологии и стандартизация лекарственных средств коровяка джунгарского (*Verbascum songaricum Schrenk*)» по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства». Диссертация выполнена в Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы.

Научные консультанты:

Датхаев Убайдилла Махамбетович, доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института фармации Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан;

Jindra Valentova, PharmDr, PhD, associate professor, Department of Chemical Theory of Drugs, Faculty of Pharmacy, Comenius University in Bratislava, Братислава, Словакия.

Кулмагамбетов Ильяс Райханович, профессор, д.м.н., академик НАН РК, директор Института клинической фармакологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

Официальные рецензенты:

Чолпонбаев Космосбек Сариевич, доктор фармацевтических наук, профессор, Заведующий кафедрой управления и экономики фармации, технологии лекарственных средств Кыргызской Государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика;

Калелова Римма Арысбековна, кандидат фармацевтических наук, начальник Управления фармацевтической экспертизы лекарственных средств РГП на ПХВ «Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, Алматы, Казахстан.

Председательствующий Диссертационного Совета: Для оглашения документов личного дела соискателя слово предоставляется ученому секретарю диссертационного совета, доктору фармацевтических наук Бошкаевой Асыл Кенесовне.

Ученый секретарь Диссертационного Совета:

Глубокоуважаемый председатель! Уважаемые члены Диссертационного Совета!

В личном деле докторанта Махатовой Балжан Галымжановны имеются все документы по перечню, требуемому Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан. Все документы были сданы в положенные сроки. Разрешите огласить характеристику:

«Махатова Балжан Галымжановна 1989 года рождения, закончила Казахский национальный университет имени аль-Фараби в 2011 году по специальности «Химическая технология органических веществ». В 2013 году по специальности 6M074800 – «Технология фармацевтического производства» закончила магистратуру в Казахском национальном медицинском университете имени Санжар Джаппаровича Асфендиярова. С 2013 года по 2016 год прошла обучение в докторантуре на модуле «Фармацевт-технолог» Казахского национального медицинского университета имени Санжар Джаппаровича Асфендиярова. Докторская диссертация Махатовой Балжан Галымжановны посвящена одной из актуальных проблем современной фармации – созданию новых лекарственных средств из отечественного растительного сырья. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них: в изданиях, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК – 5; в зарубежных журналах, индексируемых в базах данных Томсон Рейтер и Скопус – 3; в

материалах международных конференций в РК – 5; в материалах зарубежных конференций – 9; в журнале, индексируемом в базе данных РИНЦ – 1, в зарубежных журналах – 2. Результаты научной работы докладывались на международных научно-практических конференциях.

Характеристика подписана руководителем модуля «Фармацевт-технолог» Казахского национального медицинского университета имени Санжара Джаппаровича Асфендиярова, д.фарм.н. Сакиповой Зурияддой Бектемировой.

Получена справка с АО «Национальный центр научно-технической информации», согласно которой, при проведении сравнительно-сопоставительного анализа диссертации с фондом диссертаций АО «Национального центра научно-технической информации» совпадений не обнаружено.

В личном деле докторанта имеется заключение заседания Научного комитета «Фармации» (протокол № 14 от 30 июня 2016 года), подписанное председателем заседания, д.х.н. Омаровой Розой Амиржановной, в котором подчеркнуты актуальность проблемы, научная новизна, обоснованность и практическая значимость полученных результатов. Диссертация рекомендована к публичной защите по специальности 6D074800 – Технология фармацевтического производства.

Таким образом, документы в деле соискателя соответствуют установленным требованиям Комитета по контролю в сфере образования и науки.

Благодарю за внимание!

Председательствующий Диссертационного Совета: Есть ли вопросы по личному делу соискателя?

Вопросов нет.

Для изложения основных положений диссертации слово предоставляется докторанту **Махатовой Балжан Галымжановне**. Вам **20 минут** для изложения основных положений диссертационной работы.

Глубокоуважаемые председатель, члены диссертационного совета по фармации и профессорско-преподавательский состав, разрешите изложить основные результаты нашего исследования.

Актуальность нашего исследования основана на том, что достаточно высокая (до 70%) импортозависимость казахстанского фармацевтического рынка ставит перед отечественной фармацевтической наукой задачу создания новых лекарственных средств на основе отечественного сырья.

Наиболее безопасным и доступным отечественным сырьем для развития отечественного фармацевтического производства Казахстана является богатая флора страны, которая располагает огромным запасом лекарственных растений, веками широко используемых в народной медицине.

Однако не все виды лекарственных растений нашли применение в официальной медицине, в том числе отдельные виды растений семейства Scrophulariaceae.

Поэтому представляется актуальным проведение комплексных исследований по разработке технологии и стандартизации лекарственных средств коровьяка джунгарского (*Verbascum songaricum Schrenk*).

Цель исследования: разработать технологию и провести стандартизацию лекарственных средств коровьяка джунгарского (*Verbascum songaricum Schrenk*).

Задачи исследования:

- провести фитохимический анализ коровьяка джунгарского (*Verbascum songaricum Schrenk*);
- провести фармакогностический анализ сырья коровьяка джунгарского;
- провести стандартизацию сырья коровьяка джунгарского и разработать нормативную документацию;
- разработать экстракт коровьяка джунгарского и провести его стандартизацию;

- изучить безопасность и фармакологическую активность экстракта коровьяка джунгарского;
- разработать технико-экономическое обоснование производства экстракта коровьяка джунгарского.

Семейство Scrophulariaceae - одно из основных семейств растений, содержащее около 360 родов и около 2500 видов. Они произрастают в основном в умеренных и субтропических регионах, и многие из них цветут необычайной красоты цветками, будь то садовое растение или придорожный «сорняк». Согласно данным Heywood V.H. род *Verbascum* включает в себя около 360 видов, преимущественно распространенных в Азии, Европе и Северной Америке. Западная и Центральная Азия являются основными центрами разнообразия рода.

Коровяк джунгарский (*Verbascum songaricum* Schrenk) - двухлетнее травянистое растение рода *Verbascum* L. Широко распространен на территории Республики Казахстан, в частности в предгорьях Джунгарского и Тянь-Шаньского Алатау. В традиционной медицине казахского народа применяется в качестве противовоспалительного, противокашлевого, антимикробного, антиоксидантного и ранозаживляющего средств.

На основе проведенного фитохимического анализа коровьяка джунгарского нами изучена динамика накопления биологически активных веществ - фенольных соединений, флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в фазы бутонизации, цветения и плодоношения в листьях, цветках и траве коровьяка джунгарского и установлено, что наибольшее содержание БАВ накапливается в цветках коровьяка джунгарского и поэтому сбор сырья целесообразно проводить в период цветения.

Определение содержания фенольных соединений в сырье коровьяка джунгарского методом ВЭЖХ показало наличие таких компонентов, как лутеолин, апигенин, кверцетин, кофейная кислота, а также было установлено, что в наибольшем количестве содержится актеозид - 0,5%.

Далее нами проведено изучение жирнокислотного состава коровьяка джунгарского, при котором были выявлено максимальное содержание олеиновой кислоты и пальмитиновой кислоты. При этом доля насыщенных жирных кислот составила $29 \pm 0.5\%$, а доля ненасыщенных кислот $6.0 \pm 0.05\%$.

Исследование аминокислотного состава коровьяка джунгарского выявил наличие 16 аминокислот в сырье, а также нами было определено, что в наибольшем количестве в сырье содержатся глутаминовая кислота (2.54%) и аспарагиновая кислота (1.02 %).

На следующем слайде представлены результаты изучения компонентного состава органических кислот в сырье коровьяка джунгарского, которое продемонстрировало наличие ряда органических кислот, в том числе лимонной и яблочной кислоты, которые содержатся в наибольшем количестве.

В ходе морфолого-анатомического исследования анализа были установлены следующие характеристики:

Венчик бледно-желтого, желтого или коричневого цвета, воронкообразный, около 20 мм в диаметре, с 5 слегка неравными и распространяющимися лепестками. Лепестки венчика густоволосистые на внешней поверхности, голые на внутренней поверхности, с тонкой сетью светло-коричневых жилок. Имеется 5 тычинок, чередующихся от лепестка к лепестку; 2 из них длинные, с гладкими волосками, а другие 3 короткие, с густо опушенными волосками. Запах слабый, своеобразный. Вкус горьковато-слизистый (Рис. 1, 2, 3).

Также установлена совокупность диагностических микроскопических характеристик. Выявлены характерные для представителей рода Коровяк параметры, а также установлены отличительные характеристики изучаемого таксона:

-клетки эпидермиса полигональные (многоугольные) и изодиаметрические; мезофилл состоит из нерегулярных паренхимных клеток, иногда сопровождаются спиральными сосудами; многочисленные пыльцевые зерна, яйцевидные с мелко зернистой экзиной с 3 порами; фрагменты волокнистого слоя пыльника с утолщенными стенами, дающие характерное форме звезды появление (Рис. 4, 5, 6);

-кроющие волоски тычиночных нитей одноклеточные, длинные, тонкостенные и трубчатые, имеют отчетливо гранулированную или поперечнополосатую поверхность с острым, а иногда с булавовидным наконечником (Рис. 7, 8, 9);

На следующем этапе нашего исследования нами разработана методика количественного определения актеозидов в сырье коровьяка джунгарского и определены параметры хроматографирования.

Актеозид – фенилэтаноидный гликозид (вербаскозид), структурная формула которого представлена на слайде.

Определение проводилось с помощью метода обращено-фазной ВЭЖХ.

На следующем слайде представлены хроматограммы стандартного образца актеозидов и испытуемого раствора цветков коровьяка джунгарского. Совпадение пиков позволяет утверждать содержание актеозидов в сырье коровьяка джунгарского.

На основании проведенных физико-химических, химических, технологических и микробиологических исследований нами разработана спецификация качества цветков коровьяка джунгарского по следующим параметрам: Определение, Идентификация, Посторонние примеси, Коэффициент набухания, Потеря в массе при высушивании, Зола общая, Зола нерастворимая в кислоте хлороводородной, Микробиологическая чистота, Радионуклиды, Количественное определение, Упаковка, Маркировка, Транспортирование, Хранение.

Все параметры качества ЛРС соответствуют требованиям ГФ РК и ЕФ.

Далее нами проведено изучение стабильности ЛРС коровьяка джунгарского по показателям спецификации на сырье. В результате проведенного исследования был установлен срок хранения – 2 года, то есть показатели качества сырья за 2 года практически не изменились.

С целью изучения факторов, влияющих на полноту экстрагирования, нами были получены метанольный, гексановый, хлороформный, этилацетатный и водный экстракты коровьяка джунгарского с использованием методов ультразвуковой и жидкость-жидкостной экстракции. Определены условия экстрагирования и высушивания экстрактов.

Изучение *In Vitro* антимикробной активности по отношению к золотистому стафилококку методом микроразведений показал наличие высокой противомикробной активности водного экстракта и значительной антимикробной активности метанольного экстракта.

Исследование антиоксидантной активности экстрактов коровьяка джунгарского проводили с использованием 3 методов: метод ингибирования свободных радикалов дифенилпикрилгидразида (ДФПГ), метод ингибирования катион-радикала 2,2'-азино-бис-3-этилбензтиозолин-6-сульфокислоты (АВТС) и метод ингибирования пероксинитрита. Реакция восстановления свободных радикалов ДФПГ и АВТС действием экстрактов наблюдалась спектрофотометрически, в то время как мониторинг ингибирования нитрования тирозина осуществлялось методом ВЭЖХ. В качестве препарата сравнения был использован Тролокс эквивалент – синтетический аналог витамина Е. Как видно на диаграмме 1 антирадикальную активность путем восстановления свободных радикалов ДФПГ продемонстрировали все экстракты, кроме гексанового, наивысшую АОА показал метанольный экстракт (92.79 %). Высокие значения антиоксидантной активности по отношению к АВТС радикалу продемонстрировали этилацетатный (99.2 %) и метанольный (99.35 %) экстракты. В эксперименте изучения антиоксидантной активности за счет ингибирования нитрования тирозина значительную активность показали хлороформный и метанольный экстракты.

В результате проведенных исследований наиболее оптимальным экстрагентом выбран метанол.

На слайде 18 изображена технологическая схема производства экстракта коровьяка джунгарского, которая состоит из следующих стадий: Подготовка ЛРС, Подготовка экстрагента, Приготовление экстракта, Отстаивание, Фильтрация, Получение сухого экстракта, Мойка и сушка флаконов и крышек, Фасовка во флаконы, Упаковка.

На основании проведенных исследований нами разработана спецификация качества экстракта коровьяка джунгарского, которая регламентирует следующие показатели качества: Определение, Идентификация, Тяжелые металлы, Потеря в массе при высушивании, Растворители: Метанол, Микробиологическая чистота и Количественное определение.

Следует отметить, что все показатели качества соответствуют требованиям ГФ РК и ЕФ.

Результаты исследования стабильности экстракта коровяка джунгарского методом долгосрочных испытаний в режиме реального времени (Long term time) представлены на следующем слайде. Условия хранения: температура воздуха 25 ± 2 °С, относительная влажность 60 ± 5 %.

Изучение острой токсичности экстракта коровяка джунгарского проводили согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (под редакцией А.Н. Миронова) с определением полулетальной дозы.

Оценку острой токсичности проводили на аутбредных белых мышах. Животные были выращены в виварии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова.

При введении различных концентраций экстракта от 500 до 5000 мг/кг, а также спустя 6 часов после введения экстракта коровяка джунгарского нами не было замечено существенных изменений в поведении и внешнем виде животных по сравнению с контрольной группой подопытных животных, которые принимали воду очищенную. Принимая во внимание тот факт, что однократное подкожное введение аутбредным белым мышам экстракта в дозе 5000 мг/кг не вызывает гибели мышей и изменения их двигательной активности и поведенческих реакций в течение двух недель мониторинга, нами был сделан вывод, что полулетальная доза исследуемого экстракта не определена.

Изучение противовоспалительной активности ЛРС и экстракта коровяка джунгарского оценивали на модели формалинового воспаления лапы крысы. Исследование выполняли на нелинейных половозрелых крысах-самцах. Острый воспалительный отек лапы крысы индуцировали субплантарным введением (под подошвенный апоневроз) в заднюю правую лапу крысы 0,1 мл 2 % водного раствора формалина. Интенсивность воспалительной реакции оценивали онкометрически, измеряя толщину лапы крысы с применением инженерного штангенциркуля до и через 2, 4, 6 часов, а также в динамике через 24 и 48 часов после введения раствора формалина. Противовоспалительную активность экстракта *Verbascum songaricum* Schrenk выражали в процентах угнетения отека.

Перед введением исследуемый экстракт разводили в воде очищенной и вводили внутривенно в терапевтических дозах равных 25, 50, 100 мг/кг.

Так, было выявлено, что активность исследуемых растворов ингибировать формалиновое воспаление, увеличивалась в ряду ЛРС коровяка джунгарского, экстракт коровяка джунгарского 25 мг/кг, экстракт коровяка джунгарского 50 мг/кг, экстракт коровяка джунгарского 100 мг/кг, препарат сравнения Диклофенак. При этом важно уточнить, что отличие между активностями экстракт коровяка джунгарского 50 мг/кг и экстракт коровяка джунгарского 100 мг/кг не велика, поэтому целесообразно в качестве оптимальной концентрации предложить 50 мг/кг.

Технико-экономическое обоснование производства экстракта коровяка джунгарского показывает, что себестоимость 1 упаковки (50 г) составляет 37 тенге, что позволяет создать условия для конкурентоспособности и импортозамещения лекарственного средства на фармацевтическом рынке.

На выводах разрешите не останавливаться.

На слайде 25 представлены разработанные нами нормативные документы

На слайде 26 представлен список научных трудов.

Спасибо за внимание!

Председательствующий Диссертационного Совета: Уважаемые члены Диссертационного Совета, какие у вас есть вопросы к диссертанту. Пожалуйста, задавайте.

Доктор химических наук, профессор Бурашева Г.Ш.:

1. Какие методы исследования были использованы вами для определения флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, фенольных соединений в сырье коровяка джунгарского?

2. Определяли ли вы микро и макроэлементы при фитохимическом анализе коровяка джунгарского? Имеются ли тяжелые металлы в составе лекарственного растительного сырья?

3. В чем заключается новизна вашей работы, что впервые было вами предложено?

Соискатель: Глубокоуважаемая Гаухар Шахмановна! Благодарю Вас за вопросы, разрешите ответить:

1. В нашей работе определение флавоноидов, фенолкарбоновых кислот, фенольных соединений проводилось с использованием колориметрического метода - спектрофотометрии, а определение фенольных соединений мы также проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии, результаты которого вы видели на слайде. Также в работе для разработки нормативной документации на сырье и экстракт нами были использованы методы качественного анализа – тонкослойная хроматография и качественные реакции на функциональные группы.

2. Определение микро и макроэлементов не входило в задачи нашего исследования. Спецификация качества лекарственного растительного сырья коровьяка джунгарского регламентирует показатель – тяжелые металлы, таким образом при анализе тяжелые металлы в сырье не были обнаружены.

3. Новизна нашего исследования состоит в том, что

– впервые проведено комплексное фитохимическое исследование растения коровьяк джунгарский;

– впервые проведено фармакогностическое исследование сырья коровьяка джунгарского;

– впервые проведена стандартизация сырья коровьяка джунгарского и разработана нормативная документация;

– впервые получены различные экстракты коровьяка джунгарского;

– впервые изучена противовоспалительная, антиоксидантная и антимикробная активности по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* полученных экстрактов коровьяка джунгарского (*Verbascum songaricum* Schrenk).

Председательствующий Диссертационного Совета: Гаухар Шахмановна! Вы удовлетворены ответами диссертанта?

Доктор химических наук, профессор Бурашева Г.Ш.:

Да, удовлетворена, спасибо.

Кандидат фармацевтических наук Азембаев А.А.:

1. Какие ранее были проведены исследования коровьяка джунгарского и почему препараты этого растения не присутствуют сейчас на рынке Казахстана?

2. Проводили ли вы изучение ареала произрастания коровьяка джунгарского, достаточно ли запасов данного сырья для масштабного производства в качестве лекарственного средства?

3. Какова дальнейшая перспектива использования в разработанных вами лекарственных средств в производстве? Есть ли заинтересованность фармацевтических производственных компаний?

4. Являются ли методы количественного анализа, используемые вами, фармакопейными, если нет, проводили ли вы валидацию использованных вами методик?

5. Какой метод исследования стабильности вы применяли для определения срока годности лекарственного растительного сырья коровьяка джунгарского?

6. Запатентованы ли результаты ваших исследований?

Соискатель: Глубокоуважаемый Амир Аканович! Благодарю Вас за вопросы, разрешите ответить:

1. Проведенный нами обзор отечественной и мировой научной литературы выявил, что в 1991 году исследователи Seifert K., Johne S., Schmidt J. и другие выделили тритерпеновые сапонины из надземных частей *Verbascum songaricum*. В 1995 году в журнале «Phytochemistry» была опубликована статья о выделении тритерпеноидных сапонинов из коровьяка джунгарского учеными Hartleb I. и Seifert K. В 1971 году ученые из Узбекистана Зияев Р., Абдусаматов А. и

Юнусов С.Ю. выделили алкалоиды анабазин и плантагонин из *Verbascum songaricum*. Также в 1992 году Юлдашевым М.П. было проведено изучение таксона относительно флавоноидов в корнях. В 2007 году Gruhi и др. при изучении его, сделали вывод, что данный вид является эффективным при выпадении волос. По нашему мнению, отсутствие на данный момент препаратов коровьяка джунгарского обусловлено недостаточной изученностью данного вида относительно фитохимического состава и фармакологической активности, а также отсутствием методик стандартизации.

2. В ходе выполнения диссертационной работы нами была получена справка от лаборатории растительных ресурсов Института Ботаники и Фитоинтродукции, которая подтверждает, что запасов лекарственного растительного сырья коровьяка джунгарского на территории Казахстана достаточно для технического использования, а также в результате проведенных нами исследований по определению запасов на территории Южного Казахстана было установлено, что объем возможных ежегодных заготовок составляет 9000 кг.

3. В нашей работе разработаны технологические регламенты, т.е. были получены опытно промышленные партии лекарственного растительного сырья и экстракта коровьяка джунгарского на базе АО «Химфарм», были разработаны проекты аналитических нормативных документов, в дальнейшем планируем регистрацию и производство полученных лекарственных средств.

4. В ходе работы нами была разработана методика количественного определения актеозида в сырье коровьяка джунгарского, т.к. методика была разработана впервые, нами была проведена валидация данной методики. Валидацию методики проводили по следующим параметрам: специфичность, линейность, пригодность хроматографической системы, правильность и претенциозность. Специфичность методики представляет собой избирательность пика актеозида от других возможных пиков. Линейность методики характеризует наличие линейной зависимости аналитического сигнала от концентрации испытуемого вещества. Коэффициент корреляции при изучении этого параметра составил 0,9998, что соответствует официальным рекомендациям. Пригодность системы характеризует надежность анализа в заданных условиях его проведения. Хроматографические параметры (эффективность хроматографической системы, коэффициент асимметрии, относительное стандартное отклонение) находятся в пределах, соответствующих требованиям руководства по проведению валидации. Также параметры повторяемость и промежуточная прецизионность, которые характеризуют сходимость и воспроизводимость методики. Таким образом, был сделан вывод, что разработанная методика позволяет определить количественное содержание актеозида с малой погрешностью.

5. Изучение стабильности растительного сырья и экстракта коровьяка джунгарского мы проводили с использованием метода долгосрочных испытаний в режиме реального времени (Long time term) при следующих условиях: температура воздуха - $25 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность - $60 \pm 5\%$.

6. На данный момент по результатам наших исследований нами были подано два заявления о выдаче патента Республики Казахстан на полезную модель:

- 1) Способ количественного определения актеозида в сырье коровьяка джунгарского;
- 2) Антиоксидантное и антирадикальное средство.

Председательствующий Диссертационного Совета: Амир Аканович! Вы удовлетворены ответами диссертанта?

Кандидат фармацевтических наук Азембаев А.А.:

Да, удовлетворен, спасибо.

Академик НАН РК, доктор химических наук, профессор Пралиев К.Ж.:

1. У растения очень сложный состав, присутствуют различного рода соединения. Какие соединения преобладают и какова перспектива деления преобладающих соединений с целью изучения фармакологических свойств?

2. Какие методы использовали для определения строения соединений?
3. Были ли вами выделены отдельные соединения? В литературе имеются такие данные по вашему растению?

Соискатель: Глубокоуважаемый Калдыбай Жайлович! Благодарю Вас за вопросы, разрешите на них ответить.

1. В лекарственном растительном сырье коровьяка джунгарского преобладают фенолэфаноидный гликозид – актеозид, его второе название – вербаскозид (от названия рода *Verbascum*). Количественное содержание его в сырье – 0,5 %, этот параметр и был заложен нами в нормативную документацию. По литературным данным актеозид как фенолпропаноидный гликозид обладает противовоспалительной, антиоксидантной и противомикробной активностью по отношению к *Staphylococcus aureus*.

2. Для определения актеозида мы использовали методы масс-спектропии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Мы проводили хроматографию сначала раствора сравнения актеозида, затем раствора сырья, совпадение пиков и времени удерживания испытуемых растворов подтверждало подлинность компонента.

3. Выделение индивидуальных соединений не входило в задачи нашего исследования, но в дальнейшем мы планируем продолжить исследование с выделением уже отдельных компонентов, в том числе, актеозида. В научной литературе на данный момент не имеются данные о выделении фенолэфаноидных гликозидов.

Председательствующий Диссертационного Совета: Калдыбай Жайлович! Вы удовлетворены ответами диссертанта?

Академик НАН РК, Доктор химических наук, профессор Пралиев К.Ж.:
Да, удовлетворен, спасибо.

Доктор фармацевтических наук Ивасенко С.А.:

1. В качестве конечной продукции вы предлагаете экстракт. Какая конечная стадия при производстве экстракта, вы просто упариваете его?
2. Предусматривает ли спецификация качества экстракта коровьяка джунгарского параметр остаточные растворители?
3. Если вы предлагаете сырье и экстракт в качестве лекарственного средства, то в каком виде и с какой фармакологической активностью?
4. Изучение фармакологической активности экстракта вы проводили на эксперименте *In vitro*? Или также использовали методы *In vitro*, то есть проводились ли испытания на животных?

Соискатель: Глубокоуважаемая Светлана Александровна! Благодарю Вас за вопросы, разрешите ответить таким образом:

1. Согласно технологической схеме производства экстракта коровьяка джунгарского заключительной стадией является выпаривание экстракта, а затем фасовка во флаконы.

2. Спецификация качества экстракта коровьяка джунгарского регламентирует показатель Растворители: метанол, по которому остаточный объем метанола должен составлять не более 0,05 % (об/об) в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Республики Казахстан.

2. Лекарственное растительное сырье и экстракт коровьяка джунгарского мы предлагаем в качестве фитосубстанций с противовоспалительным и антиоксидантным действием.

3. В нашей работе исследование антиоксидантной активности и антимикробной активности по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* проводили на эксперименте *In vitro*. В то время как, изучение противовоспалительной активности проводилось на эксперименте *In vivo* на модели формалинового отека лапы крысы на базе вивария КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова.

Председательствующий Диссертационного Совета: Светлана Александровна! Вы удовлетворены ответами диссертанта?

Доктор фармацевтических наук Ивасенко С.А.:

Да, удовлетворена, спасибо.

Доктор фармацевтических наук, доцент Устенова Г.О.:

1. Балжан, скажите, пожалуйста, чем обоснован выбор метанола в качестве экстрагента, почему в ряду использованных вами органических растворителей не присутствовал, например, этиловый спирт, который мы широко используем в качестве растворителя в процессе экстрагирования биологически активных веществ?

2. При проведении доклинических испытаний, учитывая, что объектом исследования был метанольный экстракт, вы должны были провести предварительно нейтрализацию растворителя, каким способом вы проводили?

Соискатель: Глубокоуважаемая Гульбарам Омаргазиевна! Благодарю Вас за вопрос, разрешите ответить:

1. В ходе работы экстрагирование растительного сырья коровьяка джунгарского проводили сравнительно этиловым спиртом, различных его концентраций от 20 до 96 %, и метиловым спиртом, в результате чего селективность извлечения биологически активных веществ была высока у метанола, чем и обоснован его выбор в качестве экстрагента.

2. До проведения доклинических испытаний, т.е. исследования противовоспалительной активности, нами была изучена острая токсичность, которая показала, что использование экстракта в концентрации от 500 до 5000 мг/кг не выявил токсических реакций. Патологических изменений в поведении и внешнем виде животных не было замечено. Тем самым был сделан вывод, что полулетальная доза не определена.

Председательствующий Диссертационного Совета: Будут ли еще вопросы?

Доктор химических наук, профессор Бурашева Г.Ш.:

Думаю достаточно.

Кандидат фармацевтических наук Азембаев А.А.: Достаточно.

Доктор фармацевтических наук, доцент Устенова Г.О.:

Нет вопросов.

Доктор фармацевтических наук Ивасенко С.А.: Нет вопросов.

Председательствующий Диссертационного Совета: Вопросов нет. Тогда переходим к следующему этапу. Слово предоставляется официальному рецензенту доктору фармацевтических наук, профессору Чолпонбаеву Космосбеку Сариевичу, Заведующему кафедрой управления и экономики фармации, технологии лекарственных средств Кыргызской Государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан.

Доктор фармацевтических наук, профессор Чолпонбаев К.С.:

Добрый день, уважаемые коллеги, спасибо за приглашение. Я очень рад второй раз выступать в своем Alma Mater в качестве рецензента. Сегодня мы заслушали такую интересную работу, я хотел бы остановиться на актуальности. Действительно, ни для кого не секрет, что сегодня на фармацевтическом рынке идет тенденция использования фитопрепаратов лекарственных растений. Всем понятна причина, все-таки, что лекарственные растения и препараты на их основе при применении являются безопасными и эффективными.

С 1970 г. созданы специальные отделы, с тех пор делается очень многое, издано много разных рекомендаций, монографий. Это является одной из причин. Второй причиной, я считаю все-таки, что на фоне таких экономических кризисов, когда химические лекарства становятся очень дорогими, особенно в развивающихся странах, лекарственные растения и препараты на их основе становятся очень доступными, поэтому ВОЗ рекомендовал развивать в таких странах и в том числе в странах СНГ, для решения проблемы доступности лекарственных средств, и даже предлагает свои руководства по созданию стратегии по надлежащему использованию лекарственных растений. В зависимости от законодательной политики некоторые страны рассматривают лекарственные растения отдельно, а в некоторых – они включены в общий закон о лекарственных средствах. Еще хотел бы отметить, что в последнее время вышла очень хорошая монография, в которой объединены именно клинические данные о лекарственных растениях. Сегодня доказано, что лекарственные растения становятся одним из альтернативных методов для лечения болезней разной этиологии. Вы прекрасно знаете, что природа дала нам огромный запас лекарственных растений. По разным оценкам имеется 250 тыс. высших растений, из них от 35 до 70 тыс. лекарственных растений использовались именно в народной медицине. Казахстан, Кыргызстан очень богаты такими ресурсами, что дает нам большие возможности для изучения лекарственных растений. Сегодня встает вопрос, проблема об обеспечении механизма качества лекарственных препаратов, т.е. из-за его сложного состава, его нужно стандартизовать, изучать его эффективность, безопасность, и это тяжелый вопрос.

На фоне вышесказанного, я думаю, представленная работа диссертанта Махатовой Балжан Галымжановны является актуальной, она посвящена комплексному исследованию коровьяка джунгарского, в целях возможности использования его как лекарственного сырья для получения лекарственных препаратов на их основе. Тема – актуальная, нужная для страны, для будущего страны, как альтернативного источника получения лекарственных препаратов на основе местного лекарственного сырья.

Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Представленная диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, состоящей из трех разделов и содержащей результаты собственных исследований.

Автором диссертации во введении полностью раскрыта актуальность темы, определены цель и задачи исследования, показана новизна и практическая значимость выполненной научно-исследовательской работы.

Литературный обзор содержит описание современного состояния и перспектив развития использования отечественных лекарственных растений в фармацевтической промышленности Республики Казахстан. Глубокий анализ работ современных ученых ближнего и дальнего зарубежья, сделанный автором, показал уровень фитохимического изучения растений рода Коровьяк и направление применения фитопрепаратов на их основе в народной медицине.

По результатам экспериментальных исследований разработаны АНД на сухой экстракт и проведено технико-экономическое обоснование (ТЭО) производства экстракта. Хотелось бы здесь подчеркнуть, имея большой опыт в рецензировании диссертационных работ, что я впервые видел ТЭО разработанных лекарственных средств в диссертационной работе, то есть автор предположил себестоимость препарата в случае его производства в будущем на рынке Казахстане, таким образом работа не только имеет прикладное значение, но и экономическую обоснованность. В этом плане для ТЭО обычно мы привлекаем специалистов-экономистов, а в данной работе сделан очень хороший черновой вариант.

По оценке внутреннего единства полученных результатов, поставленные цели и задачи подтверждаются полученными результатами и выводами исследования, а актуальность и научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту, объединены высокой степенью внутреннего единства полученных результатов. Организация, объем и методы исследования адекватны поставленной цели работы, логично связаны между собой и создают единую структуру по достижению единства полученных результатов.

По следующему пункту - направленности полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, полученные соискателем научные результаты

направлены на решение актуальной проблемы в области развития отечественной фармацевтической промышленности – комплексные исследования коровьяка джунгарского, как лекарственного сырья для получения различных лекарственных средств на их основе. Результаты обладают высокой теоретической и практической ценностью. Разработанные и предложенные автором диссертации проекты технического регламента и АНД можно рассматривать как научный вклад в развитие фармацевтического производства Республики Казахстан.

Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации:

Основные результаты настоящего научного исследования нашли свое отражение в открытой печати. По материалам диссертационной работы Махатовой Б.Г. опубликовано 25 научных трудов, в том числе 3 публикации в международных журналах, входящих в базы данных Thomson Reuters и Scopus; 14 публикаций – в сборниках трудов и материалов отечественных и международных научно-практических конференций; 5 публикаций – в журналах, рекомендованных ККСОН МОН РК; 2 публикации – в зарубежном журнале; 1 публикация – в издании, входящем в базу РИНЦ.

Я хотел бы обратить внимание на некоторые недостатки по оформлению и содержанию диссертации.

Рецензируемая диссертационная работа хорошо иллюстрирована, написана доступным языком, легко читается и воспринимается, и в целом оценивается положительно. Но имеются некоторые замечания: путаница в терминологии, в разделе 2.1.1 в материалах исследования, мне кажется, активные вещества индивидуально не выделены, поэтому здесь нужно отметить как объект исследования, затем, термин «лекарственная субстанция» заменить на «лекарственное растительное сырье», при получении экстрактов термин растворитель в фармации меньше применяется, поэтому попросил бы заменить слово растворитель на экстрагент. Также имеются орфографические и стилистические ошибки, которые необходимо исправить.

Также хотелось бы задать следующие вопросы:

Ответ на вопрос о проведенных ранее исследованиях по Коровьяку джунгарскому уже прозвучал в ходе обсуждения.

1. Разрешен ли к медицинскому применению полученный вами экстракт, т.е. подали ли вы на процедуру государственной регистрации?

2. В процессе данной работы было использовано очень много разных современных методов анализа, ВЭЖХ и другие, интересно узнать, на какой базе проводились данные исследования?

Отмечу, что поставленные вопросы и отмеченные замечания не снижают научной ценности и практического значения рецензируемой работы.

Заключение

Диссертационная работа докторанта Махатовой Б.Г. по теме: «Разработка технологии и стандартизация лекарственных средств коровьяка джунгарского (*Verbascum songaricum* Schrenk), представленная на соискание ученой степени доктора философии (PhD), является завершенным, самостоятельно выполненным квалификационным научным трудом.

Теоретические положения, совокупность полученных автором экспериментальных данных, имеют существенное научное и прикладное значение для современной фармацевтической отрасли Республики Казахстан.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» и рекомендуется к официальной защите.

Благодарю за внимание!

Председательствующий Диссертационного Совета: Слово предоставляется соискателю для ответа официальному рецензенту.

Соискатель: Уважаемый Космосбек Сариевич! Спасибо за столь глубокий анализ нашей диссертационной работы! Позвольте ответить на Ваши замечания и вопросы.

1. В разделе 2.1.1. используемые термины приведены в соответствии с фармакопейной и изложенной в Кодексе о здоровье РК терминологией.
2. Орфографические и стилистические ошибки в тексте диссертации исправлены.

Ответы на вопросы

1. На данном этапе экстракт коровяка джунгарского не разрешен к медицинскому применению, но проведенные нами исследования по разработке и стандартизации экстракта дают возможность для планирования в будущем подачи на регистрацию и получения разрешения к медицинскому применению.

2. Исследования по разработке технологии и стандартизации лекарственных средств коровяка джунгарского мы проводили на базах кафедры фармакогнозии и кафедре химической теории лекарств фармацевтического факультета Университета Коменского в Братиславе (Словакия), а также кафедры природных лекарственных средств и кафедры молекулярной биологии и фармацевтической биотехнологии фармацевтического факультета Ветеринарного и фармацевтического университета Брно, (Чехия).

Председательствующий Диссертационного Совета: Космосбек Сариевич, Вы удовлетворены ответами диссертанта?

Доктор фармацевтических наук, профессор Чолпонбаев К.С.:

Да, удовлетворен, спасибо!

Председательствующий Диссертационного Совета: Слово предоставляется второму официальному рецензенту, кандидату фармацевтических наук, Калеловой Римме Арысбековне, начальнику Управления фармацевтической экспертизы лекарственных средств РГП на ПХВ «Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».

Кандидат фармацевтических наук Калелова Р.А.:

Уважаемые коллеги, во-первых, я хочу поблагодарить наш фармацевтический факультет с началом нового сезона работы, и что эта работа начинается именно с таких актуальных вопросов, которые не только актуальны в нашем Университете, в нашем городе, но и в Казахстане, и в рамках Евразийского Экономического Союза, потому что темы развития отечественной фармацевтической промышленности сейчас во всех входящих странах Евразийского Экономического Союза являются очень актуальными. И очень радует, что наши молодые продолжатели нашей профессии, молодые специалисты уже работают в этом направлении и поблагодарить руководителей этого проекта, которые выбрали очень актуальные, вполне конкурентоспособные направления, которые могут вывести наш Казахстан на международный рынок, потому что сейчас очень много импортных препаратов и проблема импортозамещения в Республике Казахстан решается, начиная именно с таких очень маленьких, на наш взгляд, но очень актуальных вопросов. Поэтому огромное спасибо руководителем за то, что выпускают такие темы и такой достаточно высокий уровень наших высококвалифицированных магистрантов и докторантов.

Хочется отметить в начале работы и способность нашего сегодняшнего диссертанта, Балжан, она проходила практику в Центре Национальной Экспертизы, обучение проходила в рамках дуального образования и одна из лучших учениц, очень перспективная, с высоким потенциалом, с возможностями и это тоже говорит о том, что наш коллектив произвел правильный отбор кадров, который в конечном счете будет нести все наши проблемы, которые стоят сейчас перед Министерством Образования, Министерством Здравоохранения, таких вот очень талантливых молодых специалистов.

Государственными программами развития фармацевтической промышленности в Республике Казахстан поставлена задача развития ресурсной базы для создания эффективных отечественных лекарственных средств. В то же время для устойчивого развития экономики страны необходимо наиболее полное и эффективное использование внутренних ресурсов, в том числе и растительных. О чем сегодня и говорил предыдущий рецензент.

В настоящее время в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан доля средств растительного происхождения составляет около 30%, а в некоторых фармакотерапевтических группах достигают до 70 %. Повышенное внимание к средствам на основе лекарственного растительного сырья связано с их относительно низкой токсичностью, физиологичностью и многосторонним воздействием на организм человека, возможностью более длительного применения, особенно при лечении хронических заболеваний с минимальным риском проявления побочных эффектов, о чем свидетельствует многолетний опыт исследования лекарственных растений.

Однако из всего родового и видового разнообразия отечественной флоры, используемого исторически в народной медицине, в Государственную фармакопею Республики Казахстан включено свыше 50 наименований лекарственного растительного сырья. Антропогенное воздействие на природу приводит к сокращению естественных ресурсов многих дикорастущих лекарственных растений. В связи с этим возникает необходимость расширения сырьевой базы за счет внедрения в официальную медицину ранее малоизученных лекарственных растений отечественной флоры и комплексного их использования.

Одним из перспективных сырьевых источников биологически активных веществ является как раз коровяк джунгарский, который издавна применяется в народной медицине в качестве противовоспалительного, отхаркивающего, ранозаживляющего средств, однако не нашел применения в официальной медицине.

Научная работа Махатовой Б.Г. состоит из следующих разделов:

Введение. Автором работы полностью раскрыта актуальность проблемы, определены цели и задачи исследования, показана новизна, практическая значимость.

В обзоре литературы диссертант Махатова Б.Г. отразила основные тенденции развития фармацевтической отрасли Казахстана, обосновала перспективы создания новых лекарственных средств из отечественного растительного сырья, представила анализ данных мировой и отечественной научной литературы в отношении содержания биологически активных метаболитов, ареала распространения, фармакологической активности фитопрепаратов растений рода *Verbascum* и области применения их в народной медицине, а также современные требования к качеству фитопрепаратов. Хотелось отметить, что диссертант провел огромный сравнительный анализ, может это позволило сократить количество вопросов, касающиеся истории развития этого направления.

Во второй части работы автором дана характеристика материалам и объектам исследования, описываются современные методы исследования, которые были использованы.

В третьем разделе представлены результаты комплексного фармакогностического исследования коровяка джунгарского, включающий изучение фитохимического состава экстрактивных веществ, выделенных из растений, динамики накопления основных групп биологически активных веществ, качественные и количественные определения аминокислот и высших жирных кислот, определение морфолого-анатомических особенностей данного вида, установление норм качества сырья *Verbascum songaricum Schrenk*, параметров лекарственного растительного сырья. Полученные диссертантом результаты позволили сделать вывод о возможности использования изучаемого сырья для приготовления экстракта с последующим изучением его специфической активности.

В четвертом разделе Махатовой Б.Г. показаны аспекты разработки технологии сухого экстракта коровяка джунгарского. Автором выбран метод ультразвуковой экстракции растительного сырья, как наиболее быстрый и эффективный, а также выполнен подбор оптимальных условий экстрагирования путем биоскрининга антиоксидантной активности различных экстрактов, определены параметры качества полученного экстракта и проведена его

стандартизация, а также показаны результаты изучения стабильности экстракта коровьяка джунгарского.

В пятом разделе представлены результаты изучения безопасности и противовоспалительной активности экстракта коровьяка джунгарского методом In Vivo, доклинические исследования были одобрены решением Локальной этической комиссии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Таким образом, все разделы диссертации логически связаны между собой и завершаются шестью развернутыми выводами, где обобщены результаты экспериментальной части научного исследования.

Диссертация Махатовой Б.Г. по целям и задачам, по самому дизайну исследования и полученным результатам полностью соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям, и соответствует специальности - Технология фармацевтического производства.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения, сформулированных в диссертации

Применение инновационных методов исследования с использованием передовых технологий и современного оборудования, особенно при исследовании качественного и количественного состава биологически активных компонентов, определении микроскопических признаков, изучении антиоксидантной и антимикробной активностей экстрактов также определяют обоснованность и достоверность результатов.

Доклинические исследования были проведены в соответствии с требованиями GLP, это тоже один из важных моментов данной работы, так как на сегодняшний день фармацевтическая отрасль полностью переходит на все стандарты GxP. И то что диссертант в своей работе использует эти стандарты и проводит исследования в рамках GLP, тоже является большим плюсом работы и подтверждает достоверность результатов.

Проведенный анализ диссертационной работы свидетельствует о том, что диссертантом были четко сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна работы, основные положения, выносимые на защиту и практическая значимость исследования.

Степень новизны каждого научного результата, выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

В данной диссертационной работе впервые проведен фитохимический анализ растения коровьяка джунгарского, установлено наличие широкого спектра биологически активных веществ, таких как флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, оксикоричные кислоты, органические кислоты, жирные кислоты и аминокислоты; впервые установлены анатомо-морфологические, технологические, химические и микробиологические параметры сырья *Verbascum songaricum Schrenk*, определены оптимальные сроки сбора и заготовки сырья.

На основании биофармацевтических и технологических исследований впервые разработана технология сухого экстракта на основе сырья коровьяка джунгарского методом ультразвуковой экстракции, проведена его стандартизация, а также впервые изучены антиоксидантная и противомикробная активности экстрактов *Verbascum songaricum* методом In Vitro, и противовоспалительная активность экстракта коровьяка джунгарского методом In Vivo.

Оценка внутреннего единства полученных результатов

Поставленные цели и задачи корреспондируются с полученными результатами и выводами исследованиями, а актуальность и научная новизна, практическая значимость и основные положения, которые выносятся на защиту, объединены высокой степенью внутреннего единства полученных результатов.

Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы

Сегодня на фармацевтическом рынке Казахстана остро стоит проблема импортозамещения, решение которой возможна лишь путем внедрения научных разработок по созданию собственных лекарственных средств (субстанций и лекарственных форм) на основе отечественного сырья.

Результаты комплексных исследований Махатовой Б.Г. с целью разработки и стандартизации лекарственных средств, обладающих значительной фармакологической

активностью, из отечественного сырья – коровьяка джунгарского, который широко применяется в традиционной медицине и произрастает в Южном регионе Казахстана в достаточных для использования количествах, а также разработка нормативной документации на сырье и сухой экстракт коровьяка джунгарского – это первые шаги к решению одной из основных задач Государственной программы по развитию фармацевтической промышленности в Республике Казахстан – импортозамещения фармацевтической и медицинской продукции на базе современных технологий в соответствии с международными стандартами GMP.

В целом, полученные автором научные результаты являются крупным научным вкладом в систему отечественного фармацевтического производства лекарственных препаратов.

По результатам работы опубликованы до 25 научных работ, ранее они уже были озвучены.

И несмотря на то, что работа очень интересная, объемная, насыщенная, имеется огромный теоретический и практический материал, хотелось бы выделить некоторые недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

1. По тексту диссертации отмечены несоответствия с требованиями ГФ РК в части названий показателей качества лекарственного растительного сырья (разд. 2.2. Методы исследований, например, «Зола, нерастворимая в 10 % кислоте хлороводородной» указать без «10 %», «Индекс набухания» заменить на «Коэффициент набухания»).

2. Не актуализированы ссылки на действующие стандарты качества, например, по разделу «Радионуклиды» (должна быть ссылка на ГН «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности №201», стронций – 137, цезий – 90, единицы измерения бк/кг).

3. Рекомендуются в данных по изучению стабильности сырья коровьяка джунгарского указывать численные значения результатов по показателям «Потеря в массе при высушивании» и «Количественное определение» вместо «соответствует».

4. В тексте диссертации имеются отдельные орфографические и стилистические ошибки, несоответствие требованиям по оформлению и стилю изложения, принятым для ГФ РК (указывать «регламентируемые нормы» вместо «нормы отклонений», «срок хранения» вместо «срок годности», в таблице 20 Спецификация качества экстракта коровьяка джунгарского по разделу «Описание» не указана ссылка на метод испытания), допущены сокращения слов.

В целом все эти замечания не влияют на общее качество выполненной работы.

Таким образом, диссертационная работа Махатовой Б.Г. по теме: «Разработка технологии и стандартизация лекарственных средств коровьяка джунгарского (*Verbascum songaricum* Schrenk)» представляет собой самостоятельно выполненный, квалифицированный, законченный научный труд, который по поставленной цели, задачам, объему экспериментальной части, научной новизне, практической значимости, а также полученным результатам полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства», а сам автор заслуживает присуждения искомой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

Благодарю за внимание!

Председательствующий Диссертационного Совета: Слово предоставляется соискателю для ответа второму официальному рецензенту.

Соискатель: Уважаемая Римма Арысбековна! Спасибо за столь глубокий и подробный анализ нашей диссертационной работы! Позвольте ответить таким образом:

1. Название показателей качества лекарственного растительного сырья в разделе 2.2. были заменены в соответствии с требованиями ГФ РК.

2. Ссылки на действующие стандарты качества по разделу «Радионуклиды» были актуализированы.

3. В данных по изучению стабильности сырья коровьяка джунгарского по показателям «Потеря в массе при высушивании» и «Количественное определение» указали численные значения результатов.

4. Отдельные орфографические и стилистические ошибки в тексте диссертации исправлены, оформление и стиль изложения приведены в соответствие с требованиями ГФ РК, в спецификации качества экстракта коровяка джунгарского по разделу «Описание» указали ссылку на метод испытания.

Председательствующий Диссертационного Совета: Римма Арысбековна, Вы удовлетворены ответами диссертанта?

Кандидат фармацевтических наук Калелова Р.А.:
Да, удовлетворена, спасибо!

Председательствующий Диссертационного Совета: Слово предоставляется научному консультанту, доктору фармацевтических наук, профессору Датхаеву Убайдилле Махамбетовичу для оглашения отзыва.

Доктор фармацевтических наук, профессор Датхаев У.М.:

Махатова Балжан Галымжановна окончила Казахский национальный университет им. аль-Фараби по специальности - Химическая технология органических веществ и сразу же поступила к нам в магистратуру. С того момента Балжан проявила себя как достойный кандидат для поступления в докторантуру. Продолжив обучение в докторантуре, свои исследования Балжан посвятила актуальной проблеме – созданию новых оригинальных лекарственных средств на основе отечественного растительного сырья.

В течение 3 лет в процессе работы над диссертацией Махатова Б.Г. сумела реализовать способности к научно-исследовательской работе, продемонстрировав умение не только глубоко и полно обобщать теоретическую литературу, но и обосновывать выводы с элементами научной новизны. Решению задач диссертационной работы способствовали умелое использование инновационных технологий, широкий спектр использованных источников мировой научной литературы, способность к самостоятельному научному мышлению, трудолюбие и стремление докторанта к достижению поставленной цели.

Докторант Махатова Балжан успешно прошла научную стажировку на фармацевтическом факультете Университета Коменского в Братиславе по теме диссертации и получила положительный отзыв зарубежного руководителя.

Результаты исследования своевременно и полно опубликованы докторантом в научных изданиях и докладывались на международных научно-практических конференциях в странах дальнего и ближнего зарубежья. Исследования Махатовой Б.Г. нашли отражение в более 20 публикациях по теме диссертации, в том числе 3 – в журналах, индексируемых в базе данных Scopus.

В целом докторанта можно охарактеризовать как сформировавшегося научного работника. Хочется пожелать докторанту не останавливаться на достигнутом и, продолжая свою научную и педагогическую деятельность, внести вклад в развитие в фармацевтические науки.

Председательствующий Диссертационного Совета: Таким образом, отзывы положительные, спасибо.

Председательствующий Диссертационного Совета: Для зачитывания отзыва зарубежного консультанта доктора Phd, ассоциированного профессора Jindra Valentova, Заместителя Руководителя Департамента Химической Теории Лекарств Университета Коменского, Братислава, Словакия слово предоставляется Ученому секретарю Диссертационного Совета, доктору фармацевтических наук Бошкаевой Асыл Кенесовне.

Ученый секретарь Диссертационного Совета:

Махатова Балжан прошла научную стажировку в рамках проведения исследований по теме диссертационной работы: Разработка технологии и стандартизации лекарственных средств коровяка джунгарского (*Verbascum songaricum Schrenk*) на базе фармацевтического факультета Университета Коменского в Братиславе. В ходе научно-исследовательской работы были выполнены следующие направления: изучение морфологических и анатомических особенностей сырья *Verbascum songaricum Schrenk*, определение содержания суммы производных ортодигидрооксикоричных кислот и флавоноидов, а также исследование антимикробной, противовоспалительной и антиоксидантной активностей его экстрактов.

Во время планирования, координации и реализации процесса научных исследований, планирования и прогнозирования результатов исследования, критического анализа, оценки и сопоставления различных научных теорий и идей докторантом были использованы физические, физико-химические, химические, фармакологические и микробиологические методы исследования, а также различные источники научной литературы.

Докторант показал себя как ответственный, целеустремленный и трудолюбивый человек.

Во время прохождения стажировки докторант Махатова Б.Г. выполняла все задачи, требуемые в соответствии с программой научно-исследовательской стажировки, она проявила интерес к инновациям в области разработки монографий о лекарственных растениях.

На мой взгляд, проведенная Махатовой Балжан научно-исследовательская работа внесет огромный вклад в развитие и формирование в ней квалифицированного специалиста в области разработки лекарственных препаратов из лекарственных растений.

Спасибо за внимание!

Председательствующий Диссертационного Совета: Таким образом, отзывы положительные, спасибо.

Председательствующий Диссертационного Совета: Для зачитывания отзыва второго консультанта Кулмагамбетова Ильяса Райхановича, доктора медицинских наук, профессора, академика НАН РК, директора Института клинической фармакологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова слово предоставляется Ученому секретарю Диссертационного совета, доктору фармацевтических наук Бошкаевой Асыл Кенесовне.

Ученый секретарь Диссертационного Совета:

Глубокоуважаемый председатель! Глубокоуважаемые члены диссертационного совета!

Отзыв второго научного консультанта приложен к личному делу Махатовой Балжан Галымжановны. Разрешите огласить заключение отзыва второго научного консультанта.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа докторанта Махатовой Балжан Галымжановны является оригинальным научным исследованием и представляет собой квалифицированный научный труд, который по поставленной цели, задачам, объему, методам исследования, научной новизне и практической значимости отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 - «Технология фармацевтического производства».

Председательствующий Диссертационного Совета: Таким образом, отзывы положительные, спасибо.

Председательствующий Диссертационного Совета: Есть ли вопросы к научным консультантам?

Вопросов нет.

Какие будут предложения в отношении отзывов? Поступило предложение все отзывы приобщить к материалам личного дела соискателя.

Предложение принимается.

Переходим к обсуждению диссертационной работы.

Председательствующий Диссертационного Совета: Кто ещё желает выступить? Пожалуйста.

Доктор химических наук, профессор Бурашева Г.Ш.:

Мне очень приятно, что сегодня выпускница нашего факультета по специальности химическая технология органических веществ освоила там специальность - химическая технология органических веществ – затем поступила сюда уже к вам, фармацевтам, и сегодня представила свою диссертационную работу по специальности уже технология фармацевтического производства. Что наша студентка уже здесь освоила вашу специфику и это очень приятно. Цель, которую она поставила, полностью освоила, изучила химический состав растительного сырья, представила технологию сухого экстракта и то, что она говорит, что изучала коровяк казахстанский впервые – это уже новизна, единство ее работы – это то, что она начинает с лекарственного сырья, далее идет морфология, затем технология и в завершении уже получает проект АНД. Т.е. у вас уже готовый специалист, который может дальше продолжить начатое дело. Я, конечно, приветствую ее работу!

Доктор фармацевтических наук Ивасенко С.А.:

Работа довольно интересная, содержательная, важно, что диссертантом использовались современные хроматографические методы. Т.е. фармация, фармацевтическая химия позволяет получать информацию о компонентном составе, не выделяя данные соединения, тем более, если соединения известные и есть стандартные образцы, можно изучить состав, учитывая современное приборное оснащение (УФ, масс детекторы и др.). Диссертант довольно полно применил инструментальные методы и получена довольно обширная информация о компонентном составе данного растения. При этом определено даже действующее начало растения, которое отвечает за биологическую активность. Хотелось бы вам пожелать, чтобы вы не останавливались на достигнутом, поскольку регистрация растения, как лекарственной травы, и получение новых лекарственных средств - это долгий и кропотливый труд, поэтому желаю, чтобы вы работу продолжали и довели ее до логического конца.

Кандидат фармацевтических наук Азембаев А.А.:

Работа, выполненная Махатовой Балжан, не просто интересна, она – очень актуальна. Работа нужная, поэтому в данном случае, она провела работу в комплексе, т.е. начиная, так скажем, с анализа рынка, определения качественного и количественного состава растения, изучила даже ареал произрастания вида, работа проделана очень важная на хорошем уровне. Поэтому, я считаю, ее работу нужно поддержать и признать, что сделана очень хорошо.

Доктор фармацевтических наук, доцент Устенова Г.О.:

Уважаемые коллеги, мне хотелось бы отметить данную работу, как эталонную работу среди всех PhD диссертационных работ, потому что, в принципе, Балжан представила сегодня интегрированный научный труд в области химии, фармации и фармакологии. И не могу не отметить то, что при проведении доклинических испытаний было подтверждено даже не одно фармакологическое действие, а предполагаемых три, т.е. это противовоспалительное, антиоксидантное и антимикробное действия, это большое поле в дальнейшем для того, чтобы в дальнейшем разрабатывать на основе данного экстракта ряд лекарственных средств. И то, что было подано несколько статей в рецензируемые журналы, поданные заявки на получение патента, это все говорит в пользу докторанта, и хотелось бы, чтобы последующие работы были бы такого же масштаба.

Доктор фармацевтических наук, доцент Сакипова З.Б.:

Я очень хочу сказать теплые слова и оценить достоинства этого соискателя как руководитель подразделения, который готовит непосредственно специалистов в области технологии фармацевтического производства. На сегодняшний день большая ответственность

лежит на нашей кафедре: подготовить специалистов в области технологии лекарств, развить нашу промышленность, чтобы эти специалисты были в ногу со временем. Не буду говорить слишком много хороших слов, а скажу одно, что сегодня нашему коллективу не стыдно представить вам потенциального эксперта в области экспертизы фитопрепаратов и вообще готовых лекарственных средств. Я думаю, что действительно верно началась точка отчета, когда наше количество переросло в качество. Балжан, я тебя поздравляю, думаю, что те результаты, которые сегодня представлены, они достойны и они обязательно получат дальнейшую коммерциализацию. Еще хотелось бы сказать, что та базовая часть знаний, которые были получены диссертантом в КазНУ им. аль-Фараби, и та профильная специализация, которая была приобретена соискателем в течение 5 лет, дали сегодня вот такой хороший плод. Спасибо!

Кандидат фармацевтических наук Кожанова К.К.:

Сейчас мы выслушали хорошую работу. Диссертант Балжан выполнила свою работу на стыке нескольких наук. Она очень самостоятельная и очень достойно выполнила работу. Желаю удачи!

Председательствующий Диссертационного Совета: Обсуждение диссертационной работы закончено. Для проведения тайного голосования поступило предложение избрать счетную комиссию в следующем составе: председатель - доктор химических наук, профессор, академик НАН РК Пралиев Калдыбай Жайлолович, члены комиссии - доктор химических наук, профессор Бурашева Гаухар Шахмановна и кандидат фармацевтических наук Азембаев Амир Аканович.

Кто, за данный состав счетной комиссии, прошу проголосовать.

Кто, против? – Нет.

Кто, воздержался? – Нет.

Состав счетной комиссии утверждается единогласно.

Объявляется перерыв для тайного голосования.

ПОСЛЕ ПЕРЕРЫВА

Председательствующий Диссертационного Совета: Для оглашения результатов тайного голосования слово предоставляется председателю счетной комиссии доктору химических наук, профессору, академику НАН РК Пралиеву Калдыбай Жайлоловичу!

Председатель счетной комиссии - доктор химических наук, профессор, академик НАН РК Пралиев Калдыбай Жайлолович:

Глубокоуважаемый Председатель! Глубокоуважаемые члены диссертационного совета! Протокол № 3 заседания счетной комиссии, избранной Диссертационным Советом по фармации по специальностям 6D110400 – «Фармация» и 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» от 27 августа 2016 г.

Состав избранной счетной комиссии: доктор химических наук, профессор, академик НАН РК Пралиев Калдыбай Жайлолович, члены комиссии - доктор химических наук, профессор Бурашева Гаухар Шахмановна и кандидат фармацевтических наук Азембаев Амир Аканович. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Махатовой Балжан Галымжановны на соискание ученой степени доктора философии (PhD). Состав диссертационного совета утвержден в количестве 10 человек. Присутствовало на заседании 9 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 8. Роздано 9 бюллетеней. Осталось не розданных бюллетеней – 1. В урне бюллетеней оказалось - 9.

В результате тайного голосования по вопросу присуждения ученой степени доктора философии (PhD) Махатовой Балжан Галымжановне подано голосов: «за» – 9, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Поздравляем!

Председательствующий Диссертационного Совета: Есть предложение утвердить протокол счетной комиссии открытым голосованием. Кто, за данное предложение, прошу проголосовать. Кто, против? – Нет. Кто, воздержался? – Нет. Протокол счетной комиссии утверждается единогласно.

Поздравляем Вас, Балжан Галымжановна, с успешной защитой. Наш Диссертационный Совет будет ходатайствовать перед Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан о присуждении Вам ученой степени доктора философии (PhD). Большое спасибо!

Председательствующий Диссертационного Совета: Балжан Галымжановна, Вам предоставляется заключительное слово.

Соискатель: Глубокоуважаемый Председатель! Глубокоуважаемые члены Диссертационного Совета по фармации и Профессорско-преподавательский состав! Позвольте выразить огромную благодарность и низкий поклон за ваш труд, терпение, а также компетентную оценку нашей диссертационной работы. Спасибо!

**Председатель
Диссертационного совета,
доктор фармацевтических наук,
профессор**



Датхаев У.М.

**Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор фармацевтических наук**

Бошкаева А.К.

27 августа 2016 г.