

химия ғылымдарының докторы, әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің органикалық заттар, табиғи қосылыстар және полимер химиясы мен технология кафедрасының профессоры Галия Евентаевна Жусупованың Толқын Слямовна Бекежанованың 6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы ғылыми дәрежесін алуға ұсынылған «Дәрмене жусанынан (*Artemisia cina*) жаңа дәрілік заттарды жасау технологиясы және оларды стандарттау» тақырыбына жүргізілген диссертациялық жұмысына

РЕЦЕНЗИЯ

1. Зерттеу тақырыбының өзектілігі.

ҚР үкіметінің әлеуметтік-экономикалық саясатының негізгі басымдылықтарының бірі отандық фармацевтика өнеркәсібін құру, рентабельділігін және бәсекеге қабілетті өндірістерді ұлғайту болып табылады, сондай-ақ қолданыстағы мемлекеттік бағдарламасын дамыту және отандық дәрілік препараттардың импорт алмастыру үлесін арттыру. Отандық фармацевтикалық өндірістің табысты дамуы елдің 100-ден астам дәрілік өсімдік түрлерін қамтитын өсімдік ресурстарын тығыз игерумен байланысты: оның небәрі 2% - ы қолданылады, әлемдік тәжірибеде бұл көрсеткіш 50% - ға жетеді.

Өсімдік дәрілік препараттарының қолданылу артықшылықтарына олардың терапевтік әсерінің тиімділігі, аз уыттылығы, кумулятивтік әсерінің болмауы, аллергиялық реакциялардың сирек байқалуы жатады, бұл әсіресе оларды созылмалы ауруларды емдеуде ұзақ уақыт пайдалану кезінде маңызды болып табылады. Өсімдік негізіндегі дәрілік заттар мен ағзаның физиологиялық жүйелерінің үйлесімділігі, олардың ұқсастық қабілеттігін мақсатты индуцирлеп, қорғаныш ресурстарын жаңғыртуға қабілетті, бұл іс жүзінде «сырқатты емес, ағзаны емдеу» принципін іске асырады.

ДДҰ деректері бойынша әрбір мемлекеттің стратегиялық қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін, сол мемлекетте өндірілетін отандық дәрілік препараттардың деңгейі кем дегенде 20 % болуы тиіс.

Көрсетілген өзекті мемлекеттік мәселелерді шешу үшін биологиялық белсенділігін ескере отырып неғұрлым перспективалы өсімдіктер түрлерін іріктеу, Қазақстан аумағында ресурстық қамтамасыз ету, шарттарды дайындау, олардың негізінде фитопрепараттарды алудағы технологиялық процестердің күрделілік дәрежесін, сондай-ақ оларды медицинаға енгізудегі экономикалық және экологиялық орындылығын жүзеге асыру қажет. Барлық осы талаптарға Қазақстан аумағындағы өнеркәсіптік қоры мол *Asteraceae* тұқымдастығына жататын, *Artemisia cina* Berg. (дәрмене жусаны) түрінің эндемикалық өсімдіктері сай келеді, тез өсуімен және жоғары өнімділігімен ерекшеленеді, сондықтан олардың табиғаттағы қорлары бастапқы деңгейде ережелер мен нормалардың дұрыс орындалуы негізінде сақталады.

Жоғарыда айтылғандардың негізінде, диссертацияда ұсынылған отандық флорадағы *Artemisia cina* Berg. өсімдіктер түрінің жан-жақты және терең

химиялық құрамын зерттеуі, сондай-ақ кезеңді әзірлеу нәтижелері мен олардың негізінде жана дәрілік препараттар жасау уақыты, өзекті және жоғары маңызды болып табылады.

Диссертациялық жұмыс «Дәрмене жусанынан (*Artemisia cina*) инновациялық дәрілік заттар жасаудың технологиясы және оларды стандарттау» тақырыбы бойынша университет ішілік С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ жобасы аясында орындалды.

2. Диссертация талаптары шеңберіндегі ғылыми жетістіктер.

Т.С. Бекежанованың диссертациялық жұмысы 178 беттегі компьютермен терілген, 35 кестеден, 87 суреттен, 184 пайдаланылған әдебиеттер тізімінен, сонымен қатар А дан Х әріпіне дейін қосымшадан тұратын білікті, ғылыми еңбегі болып табылады.

Жұмыс кіріспеден, ҚР фармацевтикалық өндірісінің қазіргі жағдайы мен болашағына шолудан, зерттеу материалдары мен әдістері тарауынан, сонымен қатар жүргізілген төрт эксперимент бөлімінен және өзінің зерттеу нәтижелерін талқылау барысында алынған қорытындыларынан тұрады.

Диссертацияның кіріспе бөлімі ғылыми жұмыстың мақсатын, міндеттерін, тақырып өзектілігін, оның ғылыми жаңалығын және тәжірибелік маңыздылығын айқын көрсетеді. Сан қырлы әдебиеттік шолуда диссертациялық зерттеудің мәселелері бойынша шет елдік және отандық авторлардың маңызды ғылыми-тәжірибелік зерттеулері терең талданған. Қазақстан Республикасының территориясында өсетін *Artemisia L.* тұқымының *Seriphidium* бойынша жусан түрлерінің ботаникалық сипаттамалары, сонымен бірге олардың химиялық құрамы мен олардың ғылыми және халық медицинасында қолданылуы туралы мәліметтер келтірілген.

Екінші тарауда физика-химиялық, химиялық, фармако-технологиялық, микробиологиялық және биологиялық әдістер және инструменталды зерттеу әдістері көрсетілген.

Үшінші тарау зерттеу нысаны болып отырған *Artemisia cina* Berg. дәрілік өсімдік шикізатын стандартизациялау, оның ішінде жинаудың, кептірудің және сақтаудың технологиясы жасалынып, сесквитерпенді лактон – сантонин түрінде әсер етуші заттың максималды жинақталуын ескере отырып, өсімдікті жинау уақыты орнатылған. Сантониннің сандық анықталуы жоғарғы эффективті сұйықтық хроматография әдісімен анықталғандықтан, ғылыми тұрғыдан шикізатты ең эффективті жинау уақыт дәйекті көрсетілген. Зерттеліп отырған шикізат түрінің сапа көрсеткіштері Европалық Фармакопеямен үйлестірілген Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясына сәйкес қарастырылған. Шикізаттың идентификациясына мәліметтер (оның макроскопиялық және микроскопиялық сипаттамасы, эфир майлары мен сантониннің сапалық реакциялары); технологиялық параметрлері анықталуымен, күлділік, кептіргендегі массаның жоғалуы, микробиологиялық тазалығы, радионуклидтер мен ауыр металдардың көрсеткіштері келтірілген. Зерттеу барысында біріншілік қаптама, температура және сақтау уақыты ескеріле отырып, шикізаттың сапа көрсеткіштері сақтала отырып, өсімдік шикізатының тұрақтылығының бағдарламасы негізделіп сақтау уақыты

белгіленген. Алынған зерттеу нәтижелері бойынша сәйкесінше спецификация жасалынып, зерттеліп отырған өсімдік шикізатына оның негізінде Уақытша аналитикалық нормативті құжат (УАНК) құрастырылып және ары қарай тіркеу үшін құжаттар дайындалған.

Эксперименталдық бөлімнің төртінші бөлімі *Artemisia cina* Berg. шөбі өсімдік түрінен алынған үш түрлі әдіспен алынған субстанциялардың түрлі дәрілік қалыптары гомеопатикалық препараттар үшін матрицалық тұндырма және «Артегон» шартты атауымен таблеткаларды алу технологиясы келтірілген. Гомеопатиялық препараттар үшін пайлануға болатын матрицалық тұндырма түрінде алынған субстанция қызығушылық туғызып отыр. Қазіргі таңда Британдық гомеопатиялық фармакопеясы, Неміс гомеопатиялық фармакопеясы, Үндістанның гомеопатиялық фармакопеясы, Америка Құрама Штаттарының гомеопатиялық фармакопеялары бар. Осы аталған мемлекеттерде гомеопатиялық препараттар жасалуда, оларға сұраныс болғандықтан Қазақстан Республикасында да тіркеліп жатыр. Мысалы, Алматыда үш гомеопатиялық клиникалар және 10 жуық гомеопатиялық аптекалар бар. Диссертациялық жұмыстағы гомеопатиялық препараттар үшін матрицалық тұндырманы жасау және оны стандарттау болашағы үлкен түпнұсқалы және бағалы ғылыми еңбек.

Дәрмене жусанынан сондай-ақ, субстанция түрінде құрғақ сығынды алынып, технологиялық сызба әзірленді, ҚР МФ талаптарына нормативтік сәйкес сапа көрсеткіштері белгіленген құжаттар жасалған. Сонымен қатар арнайы кондырғылармен CO_2 -экстракт түріндегі субстанция алынып, оның артықшылықтары мен кемшіліктері диссертантпен жақсы талқыланған. CO_2 -экстракциямен алынған көмірқышқылды экстрактың фитохимиялық талдауы жасалған, α -сantonиннің сандық анықтау әдісінің валидациясы жүргізілді. Гексан сығындысынан пектолинаригенин флавоны және дихлорметаннан α -сantonин бөлініп алынған. Бөлінген қосылыстардың нақты құрылымы және олардың жұқа құрылымын, олардың үйлесімі параллель нақты сәйкестендірілген кешенді физика-химиялық әдістермен қосылыстарды анықтауға мүмкіндік берді. Алынған CO_2 -экстракттың нормативті құжат жасалынып, CO_2 -экстракттың сақтау барысында сапа көрсеткіштері сақталған тұрақтылығы анықталған.

Бесінші бөлімде окшауланған заттар мен көмірқышқылды экстрактың биологиялық қауіпсіздігі мен фармакологиялық қауіпсіздігінің зерттеу нәтижелері келтірілген. Окшауланған заттар мен көмірқышқылды экстрактың антиоксиданттық, қабынуға қарсы, жансыздандыратын, микробқа, зеңге және құрттарға қарсы белсенділігі анықталған.

Алтыншы бөлімде «Артегон» шартты атауымен таблеткалардың фармацевтикалық негіздемесінің жобасы келтірілген. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығында ветеринария саласында гельминттерге қарсы дәрілік заттардың сегментін талдау маркетингтік зерттеулер жүргізілген. Зерттеу нәтижелері бойынша, ветеринарлық қолданысқа арналған паразиттерге қарсы дәрілік заттардың нарығында отандық өндірушілер үшін 4,7 % бөлігі, шет ел өндірушілері үшін - 95,3 %

тиесілі екендігі анықталған. Шет ел өндірушілері 159 (95,3 %) ветеринарлық қолданыс үшін паразиттерге қарсы дәрілік заттар шығаратыны дәлелденген.

Диссертацияны талдау кезінде, мақсаттары мен міндеттері, зерттеудің әдістемесі мен алынған нәтижесі PhD диссертациялар үшін талаптарға толық 6D074800- «Фармацевтикалық өндірістің технологиясы» мамандығына сәйкес келеді.

3. Диссертацияда баяндалған нәтижелердің, қорытындылар мен тұжырымдардың негізділігі мен сенімділік дәрежесі.

Диссертацияның эксперименттік зерттеулер міндеттерді орындау үшін дұрыстығы мен негізділігін, нәтижелері, тұжырымдар мен қорытындылар, аналитикалық әдістердің валидациялық және бағалау әдістерін биологиялық қауіпсіздік және ерекше белсенділік үлгілерін қазіргі заманғы ең жаңа спектрлік және хроматографиялық зерттеу әдістерін (¹H-ЯМР, масс-спектрлер, ЖЭСХ) қолдана отырып орындалған.

4. Диссертацияда баяндалған ізденушінің әрбір ғылыми нәтижелердің, қорытындылар мен тұжырымдардың жаңалық дәрежесі.

Диссертацияда көрсетілген эксперименттік бөлімінің нәтижелері ғылыми жаңалықтың жоғары дәрежесіне ие, себебі, алғаш рет:

- дәрмене жусан шөбі ауқымды зерттеліп, Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясының талаптарына сай фармакопеялық критерийлері анықталып, стандартизацияланған.

- α-сантониннің максималды шығыны 3,75% тен критикаға дейін CO₂ – экстракт алудың оңтайлы технологиясы жасалынды және фитосубстанцияның стандартизациясы жасалынған.

- *Artemisia cina* шөбінен жоғарғы жылдамдықты кері ағынды хроматография әдісімен флавоноид және терпендер (пектолинаригенин және 1,2,4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4-(1-метилэтил)) класына жататын екі жаңа химиялық қосылыс алынды.

- *in vitro* и *in vivo* әдістерімен CO₂-экстрактының антиоксиданттық, қабынуға қарсы, жансыздандыратын, микробқа және зенге қарсы және гельминттерге қарсы белсенділігі анықталды.

- «Артегон» шартты атауымен таблеткалардың рационалды құрамы мен оңтайлы технологиясы жасалынды.

5. Алынған нәтижелердің өзара бірлігін бағалау.

Диссертациялық жұмысты орындау кезінде мақсаттары мен зерттеу міндеттерінен алынған нәтижелері бар әрекеттің және ішкі бірлігін толық шамада ашалады. Диссертациялық жұмыстың зерттеу материалдары дәйекті түрде баяндалған, диссертацияның бөлімдері өзара қисынды байланысқан, қорытындылар негізделген болып табылады, өйткені эксперименттен алынған нәтижелерге нақты жүргізілген және мақсаттары мен міндеттеріне сәйкес негізделеді.

6. Сәйкес өзекті мәселенің шешуіне алынған нәтижелердің бағытталуы.

Толқын Слямовны Бекежанованың диссертациялық жұмысы Қазақстан Республикасының қазіргі заманғы фармацевтикада – импортты алмастыру өзекті мәселелерін шешуге арналды. Қазақстан Республикасында *Artemisia cina* Berg. шөбін тәжірибелік медицинаға жаңа дәрілік заттар құнды көзі түрінде енгізу, еліміз бойынша фармацевтикалық нарықтың өнеркәсіптік қор, ұлттық мүдделерге жауап қамтамасыз етуге тиімді отандық өндірістің дәрілік заттарымен және тиісінше, импортқа тәуелділікті төмендету.

Бекежанова Т.С. диссертациялық жұмысы мемлекеттің фармацевтикалық саласында ғылыми және тәжірибелік үлесі болып табылады.

7. Диссертацияның негізгі ережелерінің, нәтижелерінің және қорытындыларының жариялауының расталуы.

Зерттеу нәтижелері бойынша 20 еңбек жарияланды, соның ішінде:

- Web of Science дерекқорына кіретін халықаралық журналдағы жарияланым – 1;

- Қазақстан республикасы Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдардағы жарияланым – 8;

- Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция материалдарындағы жарияланым – 11;

- Пайдалы модельге патент – 1.

8. Диссертацияның мазмұны және құрылымының кемшіліктері.

Қарастырылып отырған жұмыстың барлық артықшылықтарына қарамастан кейбір ескертпелері бар:

1) Дәрмене жусанына нормативті құжаттарды әзірлеу барысында құрамындағы эфир майының және оның құрамындағы α -сантониннің сапалық және сандық құрамын салыстырмалы түрде талдау мақсатында Қазақстанның әр аймағынан жиналған үлгілерін қарастырған қажет.

2) 3 бөлімде сантонин эфир майының құрамына сесквитерпенді лактон болып кіретін болса, онда неге олардың сандық анықталуында қандай айырмашылық бар екендігі анық емес.

3) «5.3 Қабынуға қарсы белсенділігін» анықтау бөлімінде ағылшын тіліндегі спецификалық терминдерді қазақ тіліне аударған жөн.

4) Пайдаланылған әдебиеттер тізімінде 58 жылға дейін терең дереккөздер бар: 15 және 33 дереккөз – 1962 ж., 56 – 1961 ж., 57 – 1959 ж., 112 – 1963 ж.

5) Мәтінде кездесетін қателіктерді жөндеу қажет.

Алайда, жоғарыда айтылған ескертулер ренцензияланып отырған диссертациялық жұмыстың ғылыми және тәжірибелік маңыздылығын және оның дәрежесін түсірмейді.

Қорытынды.

«Дәрмене жусанынан (*Artemisia cina*) жаңа дәрілік заттарды жасау технологиясы және оларды стандарттау» тақырыбында жазылған Т.С. Бекежанованың диссертациясы өз бетінше жасалған, білікті, аяқталған ғылыми жұмыс.

Диссертацияның қойылған мақсаты, міндеттері, ғылыми жаңалығы, тәжірибелік маңыздылығы және алынған нәтижелері толығымен 6D074800 -

«Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін қорғауға ұсынылған диссертацияларға қойылатын талаптарына сай келеді, ал оның авторы Толқын Слямона Бекежанова философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесіне лайық деп санаймын.

Рецензент,
х.ғ.д., әл-Фараби атындағы
Қазақ Ұлттық университетінің
органикалық заттар, табиғи
қосылыстар және полимер
химиясы мен технология
кафедрасының профессоры



Жусупова

Г.Е. Жусупова

Г.Е. Жусупованың қолын растаймын

«19» қыркүйек 2017 ж.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

РЕЦЕНЗИЯ

доктора химических наук, профессора кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров Казахского Национального университета имени аль-Фараби Жусуповой Галии Евентаевны на диссертационную работу Бекежановой Толкын Слямовны по теме «Дәрмене жусанынан (*Artemisia cina*) жана дәрлік заттарды жасау технологиясы және оларды стандарттау», представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности «6D074800 – Технология фармацевтического производства»

1. Актуальность темы исследования.

Создание собственной фармацевтической промышленности, увеличение рентабельности и конкурентоспособности существующих производств является одним из основных приоритетов социально-экономической политики правительства РК, а также действующей государственной программы импортозамещению и увеличения доли отечественных лекарственных препаратов. Успешное развитие отечественного фармацевтического производства тесно связано с освоением растительных ресурсов страны, включающих в себя свыше 100 лекарственных видов растений, которые используются всего на 2%, в мировой практике этот показатель достигает 50%.

Преимущество применения растительных лекарственных препаратов заключается в эффективности их терапевтического действия, малой токсичности, отсутствии кумулятивного эффекта, редком индуцировании аллергических реакций, что особенно важно в случае длительного их использования при лечении хронических заболеваний. Совместимость растительных лекарственных средств с физиологическими системами организма в силу их подобия способна целенаправленно индуцировать и мобилизовать его защитные ресурсы, что на практике реализует принцип «лечить организм, а не болезнь».

По данным ВОЗ для обеспечения стратегической безопасности каждого государства уровень производимых в нем лекарственных препаратов собственного производства должен быть не меньше 20 %.

Для решения указанной актуальной государственной проблемы необходимо осуществлять отбор наиболее перспективных видов растений с учетом их биологической активности, ресурсной обеспеченности на территории Казахстана, условий заготовки, степени сложности технологических процессов получения фитопрепаратов на их основе, а также экономической и экологической целесообразности их внедрения в медицину. Всем этим критериям отвечают эндемичные растения вида *Artemisia cina* Berg. (полынь цитварная), относящиеся к семейству Asteraceae, которые имеют промышленные запасы на территории Казахстана, неприхотливы, отличаются быстрым ростом и высокой урожайностью, поэтому их запасы в природе сохраняются на первоначальном уровне при соблюдении правил и норм их заготовки.

Исходя из вышесказанного, представленное в диссертации всестороннее и углубленное исследование химического состава растений вида *Artemisia cina* Berg. отечественной флоры, а также результатов поэтапной разработки и создания на их основе новых лекарственных препаратов являются своевременными, актуальными и высоко значимыми.

Диссертационная работа выполнена в рамках внутривузовского проекта КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова по теме «Разработка технологии и стандартизация инновационных лекарственных средств полыни цитварной (*Artemisia cina*)».

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.

Диссертационная работа Бекежановой Т.С. является квалифицированным научным трудом, изложенным на 178 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц, 87 рисунков, список литературы, включающий 184 источника, а также приложений от буквы А до буквы Х.

Работа состоит из введения, обзора о современном состоянии и перспективах фармацевтической промышленности РК, раздела, посвященного материалам и методам исследования, а также включает четыре раздела по проведенному эксперименту и обсуждению результатов собственных исследований и полученных при этом выводов.

Введение диссертации отражает цель и задачи, актуальность темы научной работы, ее научную новизну и практическую значимость. В многогранном литературном обзоре проанализированы важнейшие научно-практические исследования зарубежных и отечественных исследователей по проблеме диссертационного исследования. Приведены ботанические характеристики всех видов полыней подрода *Seriphidium* рода *Artemisia* L., произрастающих на территории Казахстана, а также данные по изучению их химического состава и применению в научной и народной медицине.

Во второй главе представлены стандартные физические, физико-химические, фармакогностические, фармако-технологические, фармакологические, биологические и инструментальные методы исследования.

Третья глава посвящена стандартизации исследуемого лекарственного растительного сырья, включая разработку технологии сбора, сушки и хранения *Artemisia cina* Berg., установлению времени заготовки растений с учетом максимального накопления действующих веществ в них в виде сесквитерпеного лактона – сантонина. Количественная оценка сантонина в различные фазы вегетации растений *Artemisia cina* Berg. установлено методом ВЭЖХ, что позволило с научной достоверностью определить самое эффективное время сбора сырья. Показатели качества для исследуемого вида сырья рассмотрены в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, гармонизированной с Европейской Фармакопеей. Представлены данные по идентификация сырья (макроскопическое и микроскопическое его описание, качественные реакции на эфирные масла и сантонин); определены технологические параметры, зольность, потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота, радионуклиды, тяжелые металлы. Обоснованно составлена программа

исследований стабильности растений при их хранении с учетом первичной упаковки, температуры и времени хранения, в соответствии с которой установлен срок хранения растений с сохранением при этом показателей их качества. На основе полученных результатов разработаны соответствующие спецификации, на основе которых составлен Временный аналитический нормативный документ (ВАНД) на исследуемое лекарственное растительное сырье и подготовлено регистрационное досье для дальнейшей регистрации.

Четвертая глава экспериментальной части посвящена разработке технологии производства субстанций, выделяемых тремя способами из травы растений вида *Artemisia cina* Berg. для производства на их основе различных лекарственных форм в виде матричной настойки для гомеопатических препаратов и таблеток под условным названием «Артегон». Представляет значительный интерес разработка технологии получения субстанции в виде матричной настойки, которая может быть использована для получения гомеопатических препаратов. В настоящее время действуют Британская гомеопатическая фармакопея, Немецкая гомеопатическая фармакопея, гомеопатические фармакопеи Индии, Франции, Соединенных Штатов Америки. Во всех этих странах разрабатываются препараты, которые регистрируются и у нас в Казахстане, так как есть спрос на такие препараты. Например, в Алматы есть три гомеопатических клиники и около 20 гомеопатических аптек. Представленное в диссертации получение матричной настойки и ее стандартизация для создания на ее основе гомеопатических препаратов является оригинальным и ценным научным исследованием, которое имеет большие перспективы.

Из травы полыни цитварной получена также субстанция в виде сухого экстракта, для которого разработана технологическая схема получения, определены показатели качества в соответствии с требованиями ГФ РК и составлены нормативные документы. Кроме того, субстанция получена в виде CO₂-экстракта с применением специального оборудования, преимущества и недостатки метода корректно обсуждены диссертантом. Проведен фитохимический анализ углекислотного экстракта, полученного CO₂-экстракцией, и валидация методики количественного определения α -сантонина в нем. Из гексановой фракции экстракта выделен флавоноид пектолинаригенин, из дихлорметановой – α -сантонин. При перекромографировании сантониновой фракции был выделен 1,2,4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4- (1-метилэтил). Выделенные соединения идентифицированы комплексом физико-химических соединений, позволяющих выявить их тонкую структуру, причем именно сочетание параллельных точнейших методов позволили определить их конкретные структуры. На полученный CO₂-экстракт оформлены также нормативные документы, представлены данные по исследованию стабильности CO₂-экстракта при его хранении с сохранением показателей качества для установления срока его хранения.

В пятой главе представлены результаты исследований биологической безопасности и фармакологической активности углекислого экстракта полыни цитварной и выделенных индивидуальных соединений. Определены

антиоксидантная, противовоспалительная, обезволивающая, антимикробная, противогрибковая и антигельминтная активность фитосубстанции и выделенных индивидуальных соединений.

В шестой главе рассмотрен проект фармацевтической разработки таблеток под условным названием «Артегон». Проведены интересные маркетинговые исследования по анализу фармацевтического рынка Казахстана в сегменте лекарственных средств антигельминтного действия, применяемых в ветеринарии в Казахстане. Показано, что отечественными производителями выпускаются 7 препаратов для инвазионных заболеваний, что составляет 4,7% от общего их объема, представленного на фармацевтическом рынке страны. Основная их доля приходится на зарубежных производителей, которая исчисляется 159 противопаразитарными препаратами для ветеринарного применения и составляет 95,3%.

Из анализа диссертации следует, что данное исследование по своим целям, задачам, методологии проведения и полученным результатам полностью соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям по специальности «6D074800 – Технология фармацевтического производства».

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

Достоверность и обоснованность результатов, выводов и заключения диссертации подтверждены доказательной базой экспериментальных исследований, проведенных с применением самых современных спектральных и хроматографических методов исследования (¹H-ЯМР, масс-спектры, ВЭЖХ), валидированных аналитических методик и методов оценки биологической безопасности и специфической активности образцов для выполнения задач диссертационной работы.

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

Результаты экспериментальной части, представленные в диссертации, обладают высокой степенью научной новизны, поскольку впервые:

- проведены полномасштабные исследования травы полыни цитварной, установлены фармакопейные критерии их стандартизации в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Республики Казахстан.

- разработана оптимальная технология получения CO₂-экстракта в докритических условиях с максимальным выходом α-сантонина 3,75% и проведена стандартизация фитосубстанции.

- из травы *Artemisia cina* противоточной хроматографией впервые выделены два соединения (пектолинаригенин и 1,2,4-циклогексантриол, (1S, 2R, 4S) 1-метил-4-(1-метилэтил)), относящиеся к классу флавонов и терпеноидов.

- в CO₂-экстракте методами *in vitro* и *in vivo* определена антиоксидантная, противовоспалительная, обезволивающая, антимикробная, противогрибковая и антигельминтная активности.

- разработан рациональный состав и оптимальная технология таблеток под условным названием «Артегон».

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

При выполнении диссертационной работы получены результаты, обладающие последовательностью и внутренним единством, раскрывающими в полной мере цели и задачи исследования. Материалы исследования изложены последовательно, разделы диссертации логично связаны между собой, выводы являются обоснованными, поскольку базируются на полученных результатах тщательно проведенного эксперимента и соответствуют цели и задачам диссертационной работы.

6. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы.

Диссертационная работа Бекежановой Толкын Слямовны посвящена решению актуальной проблемы современной фармации Республики Казахстан – импортозамещению. Внедрение в практическую медицину ценного источника новых лекарственных средств в виде травы *Artemisia cina* Berg., имеющей промышленные запасы на территории Казахстана, отвечает национальным интересам нашей страны по обеспечению ее фармацевтического рынка эффективными лекарственными препаратами отечественного производства и, соответственно, снижения импортозависимости.

Диссертационная работа Бекежановой Т.С. является научным и практическим вкладом в фармацевтическую отрасль государства.

7. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

По материалам диссертационной работы опубликовано 20 научных работ, в том числе:

- в международном журнале, входящем в базы индексирования научных публикаций Web of Science (Thomson Reuters) – 1;
- в журналах, рекомендованных ККСОН МОН РК – 8;
- в трудах международных научно-практических конференций – 11;
- патент на полезную модель – 1.

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Несмотря на все достоинства рассматриваемой работы, имеются некоторые замечания:

1) При разработке нормативных документов на полынь цитварную представляется необходимым рассмотреть образцов, собранных из различных регионов Казахстана, для проведения сопоставительного анализа по качественному и количественному компонентному составу в них эфирного масла, в том числе содержащегося в нем α -сантонина.

2) Сантонин входит в состав эфирного масла как сесквитерпеновый лактон, тогда не совсем понятна разница между их количественным содержанием, приведенным в главе 3.

3) Специфические термины, представленные на английском языке в разделе «5.3 Изучение противовоспалительной активности», необходимо перевести на казахский язык.

4) Список использованных источников включает устаревшие ссылки глубиной до 58 лет: 15 и 33 источник – 1962 г., 56 – 1961 г., 57 – 1959 г., 112 – 1963 г.

5) Необходимо исправить имеющиеся по тексту опечатки.

Однако вышеуказанные замечания не снижают научного и практического значения рецензируемой диссертационной работы и не умаляют ее достоинств.

Заключение.

Диссертационная работа Бекежановой Толкын Слямовны по теме «Дәрмене жусанынан (*Artemisia sina*) жаңа дәрілік заттарды жасау технологиясы және оларды стандарттау», представленная на соискание ученой степени доктора философии (PhD), является квалифицированным, завершенным научным трудом.

Поставленные цели, задачи, актуальность, научная новизна, практическая значимость и полученные результаты диссертационной работы полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности «6D074800 – Технология фармацевтического производства», а ее автор – Бекежанова Толкын Слямовна заслуживает присуждения ученой степени доктора философии (PhD).

Рецензент,

**д.х.н., профессор кафедры химии и
технологии органических веществ,
природных соединений и полимеров
Казахского национального университета
имени аль-Фараби**



Жусупова Г.Е.

Подпись Жусуповой Г.Е. заверяю

«19» октября 2017 г.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ