

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета «Фармация» по специальностям 6D110400 – «Фармация» и 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» при Казахском Национальном Медицинском Университете им. С.Д. Асфендиярова по защите диссертации Маматовой Алии Серикжановны на тему «Фармакогностическое, фармакотехнологическое изучение полыни *Artemisia gmelinii* и создание на ее основе фитосубстанций», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация»

г. Алматы

от 10 июля 2018 г.

ПРОТОКОЛ №1

Председатель Диссертационного совета – доктор фармацевтических наук, Датхаев Убайдилла Махамбетович.

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

Из 10 членов Диссертационного совета по явочному листу на заседании отсутствовали – 1 член, присутствовали 9 членов.

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Датхаев Убайдилла Махамбетович, д.фарм.н., 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
2. Рахимов Кайролла Дюсенбаевич, академик НАН РК, д.м.н., профессор, 14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология;
3. Пралиев Калдыбай Джайловович, академик НАН РК, д.х.н., профессор, 02.00.03 – Органическая химия;
4. Азембаев Амир Аканович, к.фарм.н., 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
5. Махатов Бауыржан Калжанович, д.фарм.н, профессор, 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
6. Устенова Гульбарам Омаргазиевна, д.фарм.н., 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела.
7. Бошкаева Асыл Кенесовна, д.фарм.н., 15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия;

8. Кожанова Калдынай Каржауовна, к.фарм.н., 15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела;
9. Оразбеков Еркебулан Куандыкович, PhD доктор, 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

ОТСУТСТВОВАЛИ:

1. Бурашева Гаухар Шахмановна, д.х.н., профессор, 02.00.10 – Биоорганическая химия.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Председательствующий Диссертационного совета:

Защита диссертации на соискание ученой степени доктора философии Маматовой Алии Серикжановны на тему «Фармакогностическое, фармакотехнологическое изучение полыни *Artemisia gmelinii* и создание на ее основе фитосубстанций». Второй, третий вопрос потом скажу. Диссертация выполнена на кафедре технологии лекарств и инженерных дисциплин и на кафедре организации, управления и экономики фармации и клинической фармации Асфендиярова.

Научные консультанты:

Сакипова Зуриядда Бектимировна, доктор фармацевтических наук, декан Школы фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Зарубежные научные консультанты:

- Кисличенко Виктория Сергеевна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой химии природных соединений Национального Фармацевтического Университета (г. Харьков, Украина);
- Анна Малм, доктор фармацевтических наук, профессор, руководитель кафедры микробиологии Медицинского Университета Люблина (г. Люблин, Польша).

Рецензенты:

- Ушбаев Кенес Ушбаевич, доктор фармацевтических наук, профессор, директор ТОО «Компания фармации», (г. Алматы, Республика Казахстан).
- Шукирбекова Алма Боранбековна, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтических дисциплин АО "Медицинский Университет Астана", (г. Астана, Республика Казахстан).

Председательствующий:

Для оглашения документов личного дела соискателя слово предоставляется ученому секретарю Диссертационного совета, доктору фармацевтических наук Бошкаевой Асыл Кенесовне (5 минут).

Ученый секретарь Диссертационного совета: Документы личного дела соискателя Маматовой Алии Серикжановны мы привели в соответствие с требованиями ККСОН, предварительно была размещена вся информация по процедуре защиты на веб.сайте университета. Разрешите прочитать

характеристику PhD докторанта Маматовой Алии Серикжановны по специальности «Фармация».

Маматова Алия Серикжановна, казашка, 1977 года рождения, уроженка Алматинской области, окончила биологический факультет Казахского Национального университета им. аль – Фараби с присвоением квалификации биолог и Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова (КазНМУ) с присвоением квалификации провизор.

С 2004 г. работала на фармацевтических предприятиях г. Алматы: СП ТОО «Медикус центр», аптечная сеть «Фарма Мир», в представительствах компании «Смит Кляин Бичем МТС Лтд» (Великобритания), ПАО «Фармак» (Украина) и т.д. В 2012 году поступила в КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова магистратуру 6M074800 по специальности «Технология фармацевтического производства» и успешно окончила ее в 2014 году с присвоением академической степени магистра «техники и технологии». В область научных исследований Маматовой А.С. входили разработка новых лекарственных средств на основе природного сырья и материалов, их стандартизация и разработка нормативно-технической документации. Положительные результаты работы и увлечение научно-исследовательской работой в области биологии и фармации определили выбор и ее решение для поступления в PhD-докторантуру. Успешно сдав экзамены Маматова А.С. была зачислена в PhD докторантуру по специальности 6D110400 – «Фармация» вышеназванного университета.

Направление докторской диссертации Маматова А.С. посвящена актуальной проблеме - импортозамещению лекарственных средств РК за счет собственных ресурсов и инновационных технологий, в связи с чем была определена тема работы «Фармакогностическое, фармакотехнологическое изучение полыни *Artemisia gmelinii* и создание на ее основе фитосубстанций».

В Национальном фармацевтическом университете г. Харькова (Украина) на кафедре химии природных соединений и в департаменте фармации Люблинского медицинского университета г. Люблин (Польша) прошла научную стажировку и выполнила большой объем работы исследования. Результаты исследования интерпретировались и докладывались докторантом на международных научно-практических конференциях в Казахстане и Польше.

За период обучения в докторантуре Маматова А.С. зарекомендовала себя как дисциплинированный, исполнительный, грамотный специалист, владеющей навыками научно-исследовательской, практической и преподавательской работы.

Педагогическая деятельность Маматовой А.С. связана с преподаванием промышленной технологии лекарств, микробиологии, вирусологии и иммунологии для студентов специальностей «Фармация», «Технология фармацевтического производства», «Общественное здравоохранение», «Общая медицина».

За время обучения выполнен внутривузовский грант «Разработка состава и технологии стоматологического геля на основе экстракта *Artemisia Gmelinii*» (регистрационный номер 0116РК 00013 от 18.01.2016 г.) и второй проект «Изучение микрофлоры гнойно-некротических осложнений при синдроме диабетической стопы» (регистрационный номер 0116РК00014 от 18.01.2016 г.), приказ № 42 от 12.01.2016 г.» (с 2016 по 2017 гг.) Внутривузовский грант выполнен успешно, были достигнуты положительные результаты.

Результаты научной работы апробированы на 5 конференциях, в том числе международных, а также в Школе фармации, научно-практических конференциях различного уровня, посвященных вопросам фармации, в странах ближнего и дальнего зарубежья.

Маматовой А.С. во время обучения в докторантуре опубликовано около 20 научных работ, по теме диссертации, в том числе 1 статья в международных журналах, входящие в базу данных Thomson Reuters и Scopus и 7 статей, рекомендованных ККСОН МОН РК. Участвовала на международных научно-практических конференциях в Польше, России, Казахстане и др. По результатам получен патент и поданы 2 заявления на полезную модель в Национальный институт интеллектуальной собственности Республики Казахстан.

Маматова А.С. освоила компетенции и состоялась как молодой ученый, педагог и специалист в области фармации и технологии фармацевтического производства.

Ею завершён запланированный объём исследований, выполнена образовательная программа по PhD-докторантуре.

В связи с вышеизложенным, считаю, что Маматова Алия Серикжановна состоялась как молодой исследователь, молодой ученый, педагог и специалист в области фармации и технологии фармацевтического производства.

Данная характеристика дана для предоставления в Диссертационный Совет «Фармация» по специальностям: 6D110400 – «Фармация» и 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

Характеристика подписана заведующим кафедрой организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, доктором PhD Жакипбековым К.С. Спасибо за внимание!

Председательствующий Диссертационного совета: Уважаемые члены Диссертационного совета, есть вопросы по личному делу диссертанта? Если нет, тогда далее. Для изложения основных положений диссертации, слово предоставляется диссертанту Маматовой Алие Серикжановне.

Соискатель – Маматова А.С.: Спасибо большое! Уважаемые члены Диссертационного совета разрешите представить тему диссертации «Фармакогностическое, фармакотехнологическое изучение полыни *Artemisia gmelinii* и создание на ее основе фитосубстанций». Актуальность темы заключается в том, что в рамках Стратегического плана развития

промышленности Казахстан-2030 использование и создание собственного природного сырья новых фитосубстанции и наукоемких технологий на современном этапе для суверенного государства является актуальным.

На сегодняшний день в Государственном Реестре Республики Казахстан зарегистрировано более 6998 лекарственных препаратов. Доля отечественных препаратов составляет - 30%, в стоимостном - 10%, спрос на фармацевтические товары удовлетворяется за счет импортных лекарств. Как следствие отечественный фармацевтический рынок остается импортозависимым, в связи с этим вопрос импортозамещения является актуальным.

В Казахстане свыше 6000 видов растений, из них является 515 - эндемики, более 1300 видов лекарственных растений. В настоящее время предметом активного изучения являются растения рода Полынь, объединяющая в себе свыше 500 видов. Интерес исследователей обусловлен ее повсеместным распространением, широтой терапевтической активности и использованием в традиционной медицине многих народов. Данные литературы показали, что многие виды полыней, произрастающие на территории Казахстана, изучены недостаточно. Наше внимание привлекли растения рода *Artemisia* секции *Abrotanum*, а именно *Artemisia gmelinii*.

Цель исследования – фармакогностическое, фармакотехнологическое исследование и стандартизация полыни *Artemisia gmelinii*, разработка субстанций и лекарственного средства на ее основе.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

Разработка технологии заготовки и хранения сырья *Artemisia gmelinii* в соответствии принципам надлежащей практики сбора и культивирования GACP.

Изучение фармакогностических и фармакотехнологических свойств сырья и проведение стандартизации сырья полыни *Artemisia gmelinii*.

Разработка технологии получения фитосубстанций и эфирного масла из сырья *Artemisia gmelinii* и их стандартизация.

Изучение химического состава и антимикробной активности суммарного извлечения полыни гмелина.

Проведение фармацевтической разработки и технико-экономическое обоснование производства лекарственного средства из фитосубстанции – экстракта полыни гмелина.

Изучение безопасности экстракта полыни гмелина и стоматологического геля на его основе.

Основные положения диссертационного исследования:

Обоснование и результаты фармакогностического анализа травы полыни полыни гмелина.

Результаты биологического тестирования и оценка безопасности травы полыни полыни гмелина.

Технология получения фитосубстанций и фармацевтическая разработка стоматологического геля из экстракта травы полыни полыни гмелина.

Научная новизна.

Впервые проведены полномасштабные исследования и стандартизация травы *Artemisia gmelinii* для медицины и фармации.

Впервые установлено содержание аминокислот ГАМК и цистеина в сырье полыни гмелина, которые являются маркерами, определяющими видовую принадлежность полыни гмелина.

Впервые в эфирном масле обнаружено и установлено содержание сквалена.

Впервые по результатам биологического скрининга установлены антибактериальная и антифунгальная активность экстракта полыни гмелина.

Новизна подтверждена патентом № 2774 на полезную модель: «Способ получения экстракта из сырья полыни гмелина (*Artemisia Gmelinii*), обладающего антибактериальными и антифунгальными свойствами».

Впервые разработан стоматологический гель с экстрактом полыни Гмелина на основе карбомера, обладающим антибактериальными и антифунгальными свойствами.

Практическая значимость результатов.

На основании результатов исследования разработана комплексная технология получения экстракта из травы полыни гмелина, который внедрен в опытно-промышленное производство ТОО «ФитОлеум».

Проведена стандартизация фитосубстанций - травы полыни *Artemisia gmelinii*, экстракта сухого и лекарственной формы - стоматологического геля.

Разработаны и внедрены в практическую фармацию нормативно-технические документы: проект АНД РК на траву полыни гмелина, экстракт сухой и стоматологический гель.

Апробирована технология опытно-промышленного производства геля на производстве ТОО «ФитОлеум».

По результатам маркетинговых исследований проведен анализ структуры сегмента ЛРС на фармацевтическом рынке РК.

По данным Государственного реестра установлено, что 89% лекарственных средств являются зарубежного производства и только 11% - отечественного производства. Препараты синтетического и биологического происхождения - 96%, препараты растительного происхождения составляют - 4%.

На рынке РК зарегистрировано 29 стоматологических лекарственных средств, разрешенных к применению на территории, отечественного производства, что составляет 13%.

Среди лекарственных форм в сегменте стоматологических лекарственных средств преобладает гель. Фармацевтический рынок РК в сегменте стоматологических средств в основном представлен препаратами зарубежного производства.

Объектом исследования является трава полыни гмелина. Исследована надземная часть растения полыни гмелина, собранного в 2015-2016 годах в предгорьях Заилийского Алатау и Тянь-Шаня, на территории Республики

Казахстан (растение идентифицировано в РГП «Институт ботаники и фитониринга»).

Полынь гмелина представляет собой полукустарник 50–80 см высотой, однолетние побеги - многочисленные, прямостоячие, ребристые, буроватые листья. Растет на открытых травянистых склонах, по обрывистым берегам рек, реже на суходольных лугах. Полынь гмелина широко распространена и встречается во всех географических зонах.

Решением следующей задачи было проведение фармакогностических, фармакотехнологических исследований и стандартизация ЛРС полыни гмелина.

Был произведен сбор и заготовка дикорастущего сырья, которую проводили по требованиям Надлежащей практики сбора лекарственных растений (GACP).

Способ заготовки: заготавливали надземную часть, срезая на высоте 5–10 см от земли, применяя ручной способ сбора и очистки. Сушка проводилась воздушно-тенивая, до характерного треска при изломе. Упаковочный материал: мешки из крафт-бумаги. Условия хранения: $t 18 \pm 2$, влажность $60 \pm 5\%$, в сухом, защищенном от прямых солнечных лучей месте.

По результатам разработан СОП «Порядок сбора дикорастущих лекарственных растений».

Разработана надлежащая заготовка растительного сырья, исследована стабильность и установлены сроки хранения полыни гмелина проведением долгосрочных испытаний в режиме реального времени.

Предложена технологическая схема заготовки ЛРС полыни гмелина, также были проведены макроскопические и микроскопические исследования. Была проведена стандартизация сырья, фармакогностический анализ: подлинность и доброкачественность, проведение товароведческого анализа. Доброкачественность включала в себя описание, идентификацию, макроскопию и микроскопию, содержание примесей, общую золу, микробиологическую чистоту, радионуклиды и тяжелые металлы. Была проведена идентификация ЛРС полыни гмелина.

Изучены морфолого-анатомические признаки травы полыни гмелина, произрастающей в предгорьях Заилийского Алатау Республики Казахстан, выделены её диагностические особенности:

- морфологические диагностические признаки листья;
- анатомические диагностические признаки.

Результаты исследования использованы в стандартизации данного вида полыни для идентификации сырья и включены в проект аналитического нормативного документа, в разделы «Макроскопия» и «Микроскопия» травы полыни гмелина в соответствии с требованиями ГФ РК.

Следующим этапом было изучение физико-химических свойств травы полыни гмелина.

Исследование аминокислотного состава травы полыни Гмелина проводили на базе Института виноградарства и вина «Магарач», Республика Крым (Украина).

Проведен сравнительный анализ компонентного состава исследуемого вида полыни с полынью горькой.

При проведении фитохимического состава установлено 22 аминокислоты, из которых - 9 незаменимых.

Резюмируя полученные данные, можно констатировать следующее:

- доминирующими по общему содержанию аминокислот полыни *A. gmelinii* L являются пролин, аспарагиновая кислота (с аспарагином), глутаминовая кислота и аргинин;

- количество свободных и связанных аминокислот существенно выше, чем у полыни горькой и полыни гмелина.

- гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и цистин выявлены в произрастающем в Казахском виде полыни, что можно считать их маркерными соединениями, определяющими видовую принадлежность полыни гмелина.

Изучение фенольных соединений полыни гмелина проводили в департаменте фармакогнозии Медицинского университета г. Люблина (Польша),

На основании полученных данных идентифицированы компоненты полыни *Artemisia gmelinii*, установлен их качественный и количественный состав. Обнаружено 13 соединений.

Исследование компонентного состава эфирных масел проводили хромато-масс-спектрометрическим методом на базе Национального института виноградарства и вина «Магарач» Крым (Украина). Проведен сравнительный анализ компонентного состава с полынью горькой.

Исследование компонентного состава эфирных масел показало наличие широкого спектра биологически активных веществ, отличающихся по качественному составу и количественному содержанию отдельных компонентов от официального вида полыни горькой. По количеству компонентов эфирных масел полыни гмелина превышают полынь горькую, что определяет перспективность использования комплексов биологически активных веществ для получения фитопрепаратов, обладающих различной фармакологической активностью. Установлено наличие в траве полыни гмелина 22 аминокислот, 9 из которых являются незаменимыми. Следует особо отметить наличие в траве полыни гмелина сквалена, компонента, который отсутствует в полыни горькой, в организме человека выступает в роли антимикробного, антиканцерогенного и фунгицидного средства.

Впервые изучены числовые показатели травы полыни Гмелина. Это фармакопейные показатели: потеря в массе при высушивании, общая зола, зола, нерастворимая в 10% кислоте хлороводородной, также определены тяжелые металлы в сырье полыни гмелина и определены радионуклиды в сырье полыни гмелина.

Впервые изучены технологические параметры полыни Гмелина: удельная масса, объемная масса, насыпная масса, пористость, порозность, свободный объем слоя сырья. На основании полученных данных разработан эффективный технологический процесс (углекислотное экстрагирование и экстракция методом перколяции и циркуляционная экстракция с использованием растворителя хлороформа).

Также была проведена стандартизация травы и установлен срок хранения.

По проведенным полномасштабным исследованиям ЛРС травы полыни гмелина разработаны Спецификация качества на лекарственное растительное сырье полыни гмелина. Идентифицированы такие показатели: идентификация, анатомическо-морфологические признаки, посторонние примеси, потеря массы при высушивании, общая зола, зола, нерастворимая в 10% кислоте хлороводородной, микробиологическая чистота, количественное определение, радионуклиды, тяжелые металлы, упаковка, маркировка. Определены условия хранения и сроки хранения полыни гмелина. Срок хранения составляет 24 месяца.

Следующей задачей была технология получения и стандартизация фитосубстанций и лекарственной формы на основе растительного сырья полыни гмелина.

Получены 4 вида экстрактов следующими методами:

1. Методом углекислотного экстрагирования с использованием жидкого диоксида углерода в условия докритики.
2. Метод перколяции с использованием спирта.
3. Метод перколяции с использованием хлороформа.
4. Метод получения эфирного масла способом гидродистилляции.

Разработана оптимальная технология получения экстракта из травы полыни гмелина и выход эфирного масла рассчитан из травы полыни гмелина.

Следующей задачей было проведение оценки антимикробной и антифунгальной активности экстрактов полыни гмелина против теста - микроорганизмов. Для изучения антимикробной активности биологически активных компонентов полыни гмелина были использованы экстракты, полученные различными методами. Изучение антимикробной и антифунгальной активности проводили с применением метода микроразведений в соответствии с требованиями Европейского комитета по тестированию антимикробной активности и руководящими принципами Института клинических и лабораторных стандартов.

Для исследования антибактериальной и антифунгальной активности полыни гмелина использовали референс-штаммы, полученные из Американской коллекции типовых культур: грамм-положительные бактерии, грамм-отрицательные бактерии и дрожжеподобные грибы. На слайде показано, что антимикробную и антифунгальную активность проявляют все полученные экстракты, но наиболее выраженную проявляет экстракт сухой, полученный методом перколяции с использованием экстрагента этанола 70%.

Полученные результаты позволили выбрать экстракт сухой в качестве активной субстанции для создания новых лекарств. Следующим этапом было изучение антиоксидантной активности полыни гмелина. Впервые установлен эффект антиоксидантной активности экстрактов и испытуемых экстрактов *A. gmelinii* показали умеренную антиоксидантную активность.

Разработана технологическая схема заготовки и сушки лекарственного растительного сырья полыни гмелина.

Проведена стандартизация и изучена стабильность экстракта сухого полыни гмелина. На слайде показаны какие параметры были описаны: описание, идентификация, количественное определение, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, микробиологическая частота.

Следующей задачей было проведение исследования безопасности субстанции.

Проект исследования с использованием животных был одобрен Локальной Этической Комиссией КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова (протокол заседаний ЛЭК №300 от 26.02.2016 г., в соответствии с законодательством Республики Казахстан).

Эксперимент был проведен на базе НИИ ФПМ им. Б. Атчабарова в соответствии с правилами «Об утверждении Правил проведения доклинических исследований, требования к доклиническим базам», под руководством фармаколога, к.мед.н. Сатбаева Э.М. с соблюдением принципов биоэтики.

При анализе результатов изучения острой и подострой токсичности исследуемых экстрактов при пероральном введении экспериментальным животным установлено:

Экстракт полыни *Artemisia gmelinii* не оказывает общетоксическое действие на организм животных.

Изучение подострой токсичности геля полыни гмелина на внутренние органы показало сохранение гистологического строения внутренних органов с незначительным отеком тканей, полнокровием сосудов.

Местнораздражающее действие на кожу проявлялось очаговыми внутридермальными отеками. Полученные результаты характеризуют препарат как безопасное средство при кожном нанесении.

Не было выявлено признаков токсичности, летальность отсутствовала.

При многократном пероральном введении *in vivo* доказано, что препарат относится к малотоксичным веществам (V класс токсичности).

Полученные данные подтверждают перспективность проведения дальнейших исследований по изучению фармакологической активности данных экстрактов и последующей разработки на их основе безопасных и эффективных стоматологических средств.

Следующим этапом была проведена разработка состава и технологии стоматологического геля из экстракта полыни гмелина.

Разработан оптимальный состав стоматологического геля на основе спиртового экстракта и карбапола.

Проведены микробиологические исследования геля на патогенную микрофлору.

На основе микробиологических исследований *in vitro* с использованием различных патологических клеток и штаммов микроорганизмов была установлена фармакологическая активность БАВ, выделенных из полыни.

По результатам изучения антибактериальной и антифунгальной активности, была дана возможность выбрать мягкую лекарственную форму в виде геля с активной фитосубстанцией экстракта полыни гмелина.

Также была проведена стандартизация, разработана технологическая схема на производство геля с экстрактом полыни гмелина. Результаты испытания стабильности показаны на слайде.

Фармацевтическую разработку геля с экстрактом полыни гмелина проводили согласно части I руководства ICH Q8. Была исследована стабильность и показано постоянство геля.

Проводили технико-экономическое обоснование производства стоматологического геля с экстрактом полыни гмелина.

Обоснована рентабельность производства: рассчитаны необходимые финансовые вложения, определена предполагаемая стоимость фармацевтического продукта, которая составила 650 тенге, что ниже стоимости препаратов, существующих на отечественном фармацевтическом рынке для лечения стоматологических заболеваний. На результатах разрешите не останавливаться, они представлены на слайде. Спасибо за внимание!

Академик НАН РК, д.фарм.н., профессор Рахимов К.Д.: Алия Серикжановна разрешите задать несколько вопросов. Касается это фармакологической части, здесь чем обусловлена биологическая эффективность вашей полыни? Вы сначала запишите и непосредственно основой биологических веществ полыни что является, сопутствующие, какие составы? Дальше вы указали антимикробную активность – это *in vitro*? Вот это напишите. Антиоксидантную активность *in vitro* или *in vivo*? Дальше хотелось бы узнать, если Сатбаева Э.М. она в кулуарах мы встретились, но она отказывалась говорить, она говорила я никогда не делаю острую и хроническую активность, но они ссылаются на меня в таком плане, но если она действительно делала, то у Вас справка, наверное, есть? Но она говорила, что виварские животные на науку не подходят. Они только для учебы, потому что там различные патологические состояния. Я хотел бы от Вас услышать дозы терапевтические, пишите, максимально переносимые, ЛД 50, так и в связи с этим вы часто говорили и упоминали ваше внедрение, наверное, при изучении хронической токсичности стоматологического геля, оно изучено, где на животных или на людях, пожалуйста объясните почему? Побочное действие аллергии вызывает, дальше сколько видов полыни в Республике Казахстан растет? Вы написали, но я ответ дам, по-вашему сколько должно быть? Спасибо.

Соискатель: На первый вопрос: фармакологическая эффективность полыни гмелина это такие биологические активные вещества как терпены, фенольные соединения, они обладают такими показателями, которые проявляют антибактериальную и антифунгальную активность. Основное сопутствующее антимикробное действие — здесь за счет фенольных соединений и терпеновых соединений. Антиоксидантную активность мы проводили совместно с кафедрой Польши, департаментом. Антиоксидантную активность проводили также с растворителем DPP4 раствором.

Академик НАН РК, д.фарм.н., профессор Рахимов К.Д.: Я только спрашиваю *in vitro* или *in vivo*?

Соискатель: Антиоксидантность мы проводили *in vitro*. Дозу максимально переносимую мы брали до 1 грамма. Это от 0,1% до 0,9% активного вещества. Стоматологический гель проводили только местно — раздражающее действие на мышах.

Сколько видов произрастает в Республики Казахстан, по литературным данным, было выявлено больше 80 видов полыни, произрастающих в Республики Казахстан. Больше половины — не изучены. Спасибо!

Академик НАН РК, д.фарм.н., профессор Рахимов К.Д.: Вы ответ дали совсем неполный Алия. Написали хорошо, я прочитал полностью. Обзор очень красивый, написан полностью. Я согласен, поэтому при выступлении скажу. Но вы сами пишете за счет механизма действия полыни. Это вы не можете раскрыть.

Председательствующий Диссертационного совета: Кайролла Дюсенбаевич все?

Академик НАН РК, д.фарм.н., профессор Рахимов К.Д.: Да.

Председательствующий Диссертационного совета: Амир Аканович пожалуйста!

К.фарм.н. Азембаев Амир Аканович: Алия Серикжановна тема диссертации очень интересная, вот вы из 81 одного вида полыни выбрали именно полынь гмелина? Укажите сколько процентов составляет из всех видов сорт полынь гмелина? Это первый вопрос. Второй вопрос полынь обладает такой широкой терапевтической активностью, как вы здесь пишете и жаропонижающее, противоглистное, почему вы именно выбрали гель? Почему именно, я не знаю? Противомикробная активность хорошо было рассказано, вот сам препарат уже гель, Кайролла Дюйсембаевич спрашивал, мне тоже интересно, где и как все это проводилось, исследования геля самого? Дальше, травы, мы, я понял исследованиями состава трав вы занимались и в Польше, и на Украине. Вообще основная трава отсюда с Казахстана вывозили или там брали? Потому, что я не знаю Алия произрастание — вот этого вида. Следующий вопрос вы разработали фитосубстанцию, прекрасно можно поставить точку, кроме геля, чтобы Вы хотели, какую лекарственную форму разработать? Все.

Соискатель: Амир Аканович спасибо большое, разрешите ответить! Сколько процентов составляет запас полыни гмелина? Он произрастает только

на предгорьях Заилийского Алатау и Тянь-Шаня, сырьевая база ее очень широкая, обширная, эндемик, сколько процентов? Он составляет больше 30 % от других видов. Почему именно гель был выбран, по антимикробной и антифунгальной активности показал хорошую активность против грам положительных штаммов, которые больше преобладают в ротовой полости, можно также использовать на кожу, как антимикробное средство. Гель делали здесь у нас в Казахстане, в нашем университете С.Д. Асфендиярова изготавливали, но исследование мы проводили в Польше и на Украине.

К.фарм.н., Азембаев Амир Аканович: С технологической точки зрения производства таблеток проще, наверное, было бы?

Соискатель: Таблетки можно использовать для других исследований. Можно использовать для дальнейшей разработки.

Д.фарм.н., профессор Махатов Б.К.: В самой аннотации вы пишете зарегистрировано в Республике Казахстан 6998 ЛП, доля отечественных составляет 30 %, такой нет на самом деле?

Соискатель: в стоимостном 10% на тот период.

Д.фарм.н., профессор Махатов Б.К.: На тот период не знаю, Россия составляет 22 %, у нас 30% нет на самом деле. Мне кажется здесь ошибка.

Председательствующий Диссертационного совета: Понятно да вопрос, более 6000 тысяч зарегистрировано, из них 30% зарегистрировано в Казахстане, то есть 30 мы производим сами?

Д.фарм.н., профессор Махатов Б.К.: Я сомневаюсь. В 30 %, в стоимостном 10%. Хорошо 10% зарегистрировано. Теперь вы делаете анализ все жидкостной хроматографией, а когда доходите до эфирных масел переходите на газожидкостную хроматографию. Почему скажите, наоборот? Эфирные масла здесь создают мягкие условия и переходить на газовую и температуру вы пишете 50 °С.

Соискатель: Бауржан Калжанович извините повторите вопрос.

Д.фарм.н., профессор Махатов Б.К.: вы проводите анализ, понятно да, но когда вы доходите до эфирных масел, вы проводите на газожидкостной хроматографии, подвижная фаза – жидкость. Почему?

Соискатель: Спасибо за вопрос! Разрешите ответить. Почему проводили анализ жидкостной хроматографией? Здесь изучался только компонентный состав эфирных масел, так как они летучие. Самый оптимальный.

К.фарм.н. Кожанова К.К.: Как отличается химический состав экстрактов при получении? У вас разными методами получены экстракты, на сколько отличается химический состав? И почему выбрали экстракт спиртовой?

Соискатель: Почему разные экстракты использовали, выход разных биологически активных веществ? Например, при CO₂ экстракции у нас в основном выделялись эфирные масла, при спиртовом экстракте у нас выделялись фенольные соединения, при хлороформному нас тоже фенольные соединения были и эфирные масла выделялись.

К.фарм.н. Кожанова К.К.: Еще один вопрос. Какие технологические параметры вы исследовали?

Соискатель: Какие технологические параметры мы использовали? На слайде было показано, что мы исследовали удельную массу, порозность, пористость.

К.фарм.н. Кожанова К.К.: В гели?

Соискатель: В гели использовали рН, размер частиц, однородность, вязкость.

К.фарм.н. Кожанова К.К.: Еще у Вас в цифрах, немного отличается да, общее количество зарегистрированных лекарственных препаратов, у вас в аннотации одно, а в результатах маркетинговых исследований другое 6000 и 8000 тыс.

Соискатель: Спасибо за вопрос Калданай Каржауовна, почему отличается маркетинговый анализ? Был проведен в 2014 году, а в этом году я использовала свежие данные 2018 года.

К.фарм.н. Кожанова К.К.: Спасибо!

Академик НАН, д.х.н., профессор Пралиев К.Д.: Различие вашей полыни от полыни, которым занимается академик Рахимов К.Д., из которых получает противораковый препарат. По составу, по свойству?

Соискатель: Спасибо за вопрос! Разрешите ответить. Во-первых, полынь гмелина - это другой вид полыни растения. То, что используют для арглабина - это полынь гладкая. Мы используем другой вид полыни гмелина. Это другой вид, другое семейство.

Академик НАН, д.х.н., профессор Пралиев К.Д.: Различие по составу?

Соискатель: По составу отличается, то что сквален содержится в полыни гмелина.

PhD доктор. Оразбеков Е.К.: Алия Серикжановна при разработке и технологии были определены 9 аминокислот, 9-из которых незаменимы. В каком смысле незаменимы и обнаружены в траве или экстракте? Обнаружены 13 фенольных соединений, какие 13 соединений? 9 аминокислот обнаружили, они не повлияют на активность? Вы проводили доклинику, соблюдая биоэтику сколько процентов показал у вас *in vitro*, исследование, есть определенный допуск, есть определённый процент, чтобы провести доклинику, соблюдая биоэтику. Фунгицидные средства какие виды, с использованием каких стандартов? Условие хранение травы полыни гмелина - 18 °С, но высушивали при 25 °С. На сколько чисты мыши, на которых вы проводили опыты?

Соискатель: Спасибо за вопрос Еркебулан Куандыкович, разрешите ответить! На какой базе мы проводили, уже было озвучено, что мы проводили на двух базах, на трех базах. Это в Казахском национальном университете им.С.Д. Асфендиярова, второй у нас Люблин медицинский университет и 3 база у нас была Украина-фармацевтический университет. 9 незаменимых аминокислот выявлено. Аминокислоты у нас существуют двух видов заменимые и незаменимые аминокислоты, как в травах, так и у животных. Именно в полыни гмелина было выявлено 9 аминокислот. Обнаружено 13

соединений - это фенольные соединения, такие как умбеллиферон, хлорогеновая кислота, рутин, ди-каффеоилхиновая кислота, ди-каффеоилхиновая кислота, скополин, скополетин, 4-гидроксикумарин, 3-гидроксикумарин, лютеолин, изорамнетин, апигенин, рамназин. Не повлияет ли на токсичность, здесь не повлияет на токсичность, так как аминокислоты распространены повсеместно, поэтому токсичность она прошла положительно, *in vitro* проводили. Условия хранения почему 18 °С, связано с тем, что все полыни содержат эфирные масла, но высушивали при 25 °С воздушно тeneвым путем. Это рекомендовано ГФ РК.

Председательствующий Диссертационного совета: Все или есть еще вопросы? Пожалуйста.

Д.фарм.н. Бошкаева А.К.: Алия пожалуйста скажите, вами получены субстанции — это суммарный препарат или все-таки действующий компонент составляет 99%.

Соискатель: Спасибо за вопрос Асыл Кенесовна! Разрешите ответить. Это суммарный препарат.

Д.фарм.н. Бошкаева А.К.: И количественное определение вы делали по сумме да? Определили сумму веществ?

Соискатель: Это сумма веществ, которая отвечает за определенное действие. Это могут быть флавоноиды, дубильные вещества, тритерпенового ряда. По этим веществам мы определяли сумму, количественное определение.

Д.фарм.н. Устенова Г.О.: Алия Серикжановна, скажите пожалуйста при изучении реологических свойств были подтверждены тиксотропные действия по вашему гелю?

Соискатель: Спасибо за вопрос Гульбайрам Омаргазиевна! Разрешите ответить. Реологические свойства проводили геля на Украине, Тиксотропность тоже была проведена, но не была включена в задачу, поэтому мы ее не включали.

Д.фарм.н. Устенова Г.О.: Второй вопрос антабктериальные и антифунгальные свойства стоматологического геля, выполнена наличием каких биологически активных веществ?

Соискатель: Спасибо за вопрос! Обусловлено наличием фенольных соединений и тритерпеновых соединений.

Д.фарм.н. Устенова Г.О.: Почему в количественном определении, вы все-таки берете определение суммы флавоноидов?

Соискатель: 70 % экстракт, он как раз выделяет флаваноиды, фенольные соединения, и вот как раз рутин содержался в самом большом количестве. Поэтому мы определяли по рутину.

Председательствующий Диссертационного совета: Есть вопросы еще? Достаточно да? Слово предоставляется официальному рецензенту Ушбаеву Кенес Ушбаевичу, д.фарм.н, профессору. Пожалуйста Кенес Ушбаевич.

Д.фарм.н., профессор Ушбаев Кенес Ушбаевич: Дорогие друзья, данная диссертация самая актуальная, с моей точки зрения. Я хочу сказать,

почему? Во-первых, она занимается растениями, лекарственными растениями самый для населения, для больного очень необходимая вещь, почему, потому что каждый препарат имеет противопоказание и побочное действие, а лекарственное растение-меньше противопоказаний, самый как говорится меньше побочного действия. С такой точки ее подход диссертации самый актуальный.

Второй вопрос, то что актуальность диссертации ее, то что понравилось, второй вопрос, то что растением она занимается. Понимаете, в Советское время имелось 12 совхозов по Союзу, из них 4 совхоза находились в Казахстане и 70% препаратов растительного происхождения для социалистических стран отправляли мы отсюда. Больше всего в Венгрию, потом на втором месте Польша, на третьем месте Украина была. Понимаете, почему? Потому что меньше побочного действия и противопоказаний с такой точки зрения. В Казахстане, мы говорим сейчас вот скоро мы 60% медикаментов будем у себя делать. Это все ерунда, никогда 60% мы не сделаем. Я вас уверяю в этом и необходимости в этом нету. Вот растительный, почему ее подход подходящий, потому что растительного происхождения медикаментов, субстанции имеются в Казахстане, она будет, во-первых, дешевле и для отправки в другие страны. Понимаете, то есть это будет способствовать развитию фармацевтической промышленности Республики. Вот с такой точки зрения, я значит ее диссертацию поддерживаю и прошу Вас тоже поддержать, не плохая диссертация.

Д.фарм.н. Бошкаева А.К.: Я хочу осветить недостатки диссертации по содержанию оформления диссертации. Несмотря на имеющиеся достоинства работы, имеются некоторые замечания:

- не представлены данные сырьевого запаса исследуемого объекта *Artemisia gmelinii* Weber ex Stechm, необходимого для его промышленной переработки;

- в разделе 3.2 «Морфолого-анатомическое изучение травы *Artemisia gmelinii* Weber ex Stechm» представлены данные по макро-, микроскопическому изучению листа. В связи с тем, что объектом исследования является трава, заготовленная в фазу цветения; макро-, микроскопическому анализу подлежат не только лист, но также стебель и цветки *Artemisia gmelinii* Weber ex Stechm;

- необходимо отформатировать текст, устранить опечатки.

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

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа PhD-докторанта Маматовой А.С. по теме «Фармакогностическое, фармакотехнологическое изучение полыни *Artemisia Gmelinii* и создание на ее основе фитосубстанций» является квалифицированным, завершенным научным трудом. Внедрение в практическую фармацию нового вида отечественного сырья «*Artemisia*

gmelinii» вносит значительный вклад в развитие фармацевтической индустрии Республики Казахстан.

Диссертационная работа по актуальности, объёму выполненных работ, научной новизне, практической значимости полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 - «Фармация», а ее автор – Маматова Алия Серикжановна заслуживает присуждения ученой степени доктора философии. Президент АО «Компания фармации», г. Алматы, Республика Казахстан, д.фарм.н., профессор Кенес Ушбаевич Ушбаев.

Председательствующий Диссертационного совета: Спасибо Кенес Ушбаевич! Пожалуйста, слово диссертанту!

Соискатель: Уважаемые члены Диссертационного совета, спасибо вам большое.

Председательствующий Диссертационного совета: Кенес Ушбаевичу необходимо поблагодарить.

Соискатель: Спасибо большое Вам! Ваши замечания были приняты.

Председательствующий Диссертационного совета: Вы довольны Кенес Ушбаевич? По процедуре должно так быть.

Д.фарм.н., профессор Ушбаев Кенес Ушбаевич: Да, спасибо. Ради нашей фармации, чтоб все было хорошо.

Председательствующий Диссертационного совета: Спасибо Кенес Ушбаевич. Следующее слово предоставляется второму официальному рецензенту Шукурбековой Алме Боранбековне, д.фарм.н., доценту, заведующей кафедрой фармацевтических дисциплин АО "Медицинский Университет Астана", (г. Астана, Республика Казахстан).

Д.фарм.н., доцент Шукурбекова А.Б.: Уважаемый председатель Диссертационного совета, уважаемые коллеги и члены Диссертационного совета, присутствующие! Разрешите зачитать рецензию по пункту «Актуальность темы исследования».

Диссертационная работа Маматовой Алии Серикжановны посвящена поиску перспективных лекарственных растений на территории РК и созданию на их основе отечественных фитопрепаратов. С этой точки зрения интерес представляют растения рода *Artemisia* L., об использовании которых в качестве лечебных средств широкого спектра действия имеются многочисленные упоминания в народной медицине.

1. На сегодняшний день из всего рода только три вида включены в Государственную фармакопею Республики Казахстан – полынь гладкая (*Artemisia glabella* Kar.et Kir.herba), полынь горькая (*Artemisia absinthium* L.) и полынь беловатая (*Artemisia leucodes* Schrenk herba). В РК произрастает — 81 видов из этого рода, из них 34 на территории Центрального Казахстана, среди них имеются эндемичные и редкие виды, которые до сих пор не изучены.

Объектом исследования диссертанта явилась полынь гмелина - перспективный вид, имеющий обширную сырьевую базу на территории Центральной Азии, но не используемый в научной медицине. По

литературным данным сведения о химическом составе полыни гмелина ограничены, и в основном касаются изучения компонентного состава его эфирного масла. С этой точки зрения диссертационная работа Маматовой А.С., посвященная фармакогностическому, фармакотехнологическому изучению лекарственного растения - полыни гмелина и разработке новых отечественных лекарственных средств на ее основе, безусловно является актуальной.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Диссертационная работа выполнена в рамках внутривузовского научного проекта «Разработка состава и технологии стоматологического геля на основе экстракта *Artemisia Gmelinii*», состоит из введения, обзора литературы, описания используемых материалов и методов исследования, разделов собственных исследований, выводов, списка литературы и приложений. Основные экспериментальные результаты диссертационной работы являются оригинальными, некоторые из них получены впервые.

Введение диссертации отражает цель и задачи, актуальность темы научной работы, ее научную новизну и практическую значимость.

В первой главе автором представлен анализ данных зарубежных и отечественных исследователей по общей и ботанической характеристике растений рода полыни, современному состоянию изучения видов рода полыни, произрастающих на территории Республики Казахстан, изучению химического состава и применению в народной и научной медицине. Автор, анализируя литературные источники, маркетинговые исследования современных стоматологических лекарственных фитопрепаратов аргументирует необходимость разработки стоматологического геля с экстрактом *Artemisia gmelinii*. Приведенные данные служат логичным обоснованием необходимости подробного фармакогностического исследования полыни гмелина, как перспективного вида лекарственного растительного сырья и создание на его основе лекарственных средств.

Во второй главе автором приведена характеристика используемого объекта, материалов и методов исследования.

Третья глава посвящена фармакогностическому изучению и стандартизации травы *Artemisia gmelinii*. Представлены описание и технологическая схема заготовки и сушки сырья. Установлены морфолого-анатомические признаки исследуемого растительного сырья. Проведено фитохимическое изучение надземной части исследуемого объекта, в результате которого обнаружены терпены, фенолы, дубильные вещества, флавоноиды, аминокислоты, азотистые основания, эфирные масла, тритерпеноиды и органические кислоты. Исследован и проведен анализ аминокислотного состава *Artemisia gmelinii* в сравнении с официальным видом полыни *Artemisia absinthium* L. Впервые в полыни Гмелина выявлено наличие двух аминокислот: гамма-аминомасляной (ГАМК) и цистина,

которые могут считаться маркерами, определяющими видовую принадлежность *Artemisia gmelinii*. Проведено изучение химического состава эфирного масла и установлено количественное содержание его основных компонентов: линалоола, геранилвалерата, кариофиллена.

Впервые выявлен и идентифицирован сквален. Установлены фармако-технологические параметры травы *Artemisia gmelinii* для разработки оптимальной технологии экстрагирования с целью эффективного извлечения БАВ. Установленные критерии являются основанием для введения их в качестве регламентируемых норм в спецификацию качества сырья. По содержанию тяжелых металлов, радионуклидов сырье из *Artemisia gmelinii*, произрастающее в предгорьях Заилийского Алатау, отнесено к категории безопасных, соответствующих нормативным критериям, предъявляемым к лекарственному растительному сырью. Проведена стандартизация травы полыни Гмелина. Исследована стабильность основных показателей качества сырья в процессе долгосрочного хранения.

Четвертая глава экспериментальной части посвящена разработке технологии производства фитосубстанций (эфирное масло, экстракт густой, экстракт сухой) из травы полыни Гмелина и оценке их качества. Разработаны способы получения экстрактов методами: углекислотного экстрагирования в условиях докритики; перколяции с использованием экстрагента спирта этилового 70%; циркуляционной экстракции с применением хлороформа. Разработан способ получения эфирного масла методом гидродистилляции. Представлены результаты токсико-фармакологических исследований, полученных фитосубстанций. По результатам проведенных фармакологических исследований автором сделано заключение о возможности использования полученных фитосубстанций *Artemisia gmelinii* для создания новых лекарственных форм для наружного и местного применения.

В пятой главе представлена фармацевтическая разработка стоматологического геля с использованием в качестве активного вещества – экстракта *Artemisia Gmelinii*. Рассмотрены результаты разработки состава и технологии получения стоматологического геля с экстрактом *Artemisia gmelinii* на основе карбомеров. Выбор вспомогательных веществ, рационального состава и технологии производства геля обоснован экспериментально. Разработаны критерии стандартизации геля, как лекарственной формы, в соответствии с требованиями ГФ РК. Результаты испытаний стабильности полученного геля в условиях долгосрочного хранения подтвердили срок хранения в течение 18 месяцев. Результаты оценки параметров хронической токсичности и раздражающего действия стоматологического геля с экстрактом *Artemisia gmelinii* не выявили общетоксического, сенсibiliзирующего действия на организм экспериментальных животных. Полученные результаты характеризуют препарат как безопасное средство при местном применении.

В приложении диссертационной работы представлены проекты нормативных документов, акты внедрения результатов диссертационной работы.

Таким образом, все главы диссертации логически связаны между собой и завершаются развернутым заключением, где отражены суть основной части настоящего научного исследования.

Диссертационная работа Маматовой А.С. по своим целям, задачам, дизайну исследования и полученным результатам полностью соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям по специальности 6Д110400-«Фармация».

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

Поставленные диссертантом цели и задачи исследования сформулированы четко, научная новизна подтверждена заявками на полезные модели, патентом, основные положения, выносимые на защиту убедительны и обоснованы. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследований, убеждают в их достоверности и обоснованности. Для наглядности и подтверждения полученных результатов фактический материал подкреплен 43 таблицами и 59 рисунками. Автором в процессе исследования использованы современные физико-химические, технологические, токсико-фармакологические и статистические методы исследования. Заключение, сформулированное соискателем, полностью отражает полученные научные результаты. Поставленные цели и задачи достигнуты.

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

Основные результаты диссертационной работы имеют определенную степень научной новизны. Докторантом впервые проведен фармакогностический анализ и стандартизация травы полыни гмелина *Artemisia gmelinii*. В результате фитохимического исследования надземной части травы *Artemisia gmelinii* были выявлены и идентифицированы терпены, фенолы, дубильные вещества, флавоноиды, аминокислоты, азотистые основания, эфирные масла, тритерпеноиды и органические кислоты. Впервые установлено содержание двух аминокислот ГАМК и цистеина в траве полыни *Artemisia gmelinii*, являющихся маркерами видовой принадлежности. Разработан способ получения эфирного масла из травы *Artemisia gmelinii* с высоким содержанием в нем линалоола, геранилвалерата, кариофиллена. Выявлен и идентифицирован сквален. По результатам биологического скрининга установлены антибактериальная и антифунгальная активности экстракта *Artemisia gmelinii*. Впервые предложены фармацевтические разработки на фитосубстанции, на готовый продукт - стоматологический гель с экстрактом *Artemisia gmelinii*.

Новизна проведенных исследований подтверждена патентом на полезную модель «Способ получения экстракта из сырья полыни Гмелина

(*Artemisia Gmelinii*), обладающего антибактериальными и антифунгальными свойствами».

Исходя из вышесказанного, можно сделать заключение о высокой степени новизны

Оценка внутреннего единства полученных результатов

Цели и задачи диссертационной работы подтверждены экспериментальными данными, актуальность, научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту, объединены высокой степенью внутреннего единства полученных результатов. Объем и методы исследования обоснованы и адекватны поставленной цели работы, логично связаны между собой и создают единую структуру по достижению единства полученных результатов.

5. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы

Диссертационная работа Маматовой А.С. посвящена решению актуальной проблемы современной фармации РК – импортозамещению, решение которой возможно путем внедрения новых разработок по созданию лекарственных средств на основе отечественного лекарственного сырья. Внедрение в практическую фармацию нового источника лекарственных средств травы *Artemisia gmelinii*, имеющей достаточную сырьевую базу на территории Казахстана, соответствует задачам государственной программы индустриально-инновационного развития РК на 2015-2019 годы в развитии отечественной фармацевтической промышленности.

Полученные автором результаты являются научным и практическим вкладом в систему отечественного производства лекарственных препаратов.

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

По материалам диссертационной работы опубликовано 15 научных работ, в том числе:

1 статья в международном журнале, входящем в базу данных Thomson Reuters и Web of Science;

5 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК;

2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации;

7 тезисов на международных научно-практических конференциях;

1 патент и 1 заявка на изобретение полезной модели.

7. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Диссертационная работа Маматовой Алии Серикжановны выполнена на профессиональном научно-методическом уровне, характеризуется как завершённый труд с высокой актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью. Полученные в ходе исследования результаты направлены на достижение цели и решение поставленных задач.

Наряду с несомненными достоинствами диссертационной работы можно отметить и ряд замечаний:

- в работе имеются орфографические и стилистические изменения;
- в технологических схемах раздела 4.1 «Разработка оптимальной технологии получения экстрактов из травы *Artemisia gmelinii* Weber ex Stechm», считаю необходимым - указание критических стадий (рис. 22, рис. 23);
- в разделе 2.0 «Материалы и методы» допущена некорректная стилистика изложения использованных методик;

Однако следует отметить, что вышеуказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности рецензируемой диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная (PhD) работа Маматовой Алии Серикжановны по теме «Фармакогностическое, фармакотехнологическое изучение полыни *Artemisia gmelinii* и создание на ее основе фитосубстанций» представляет собой самостоятельно выполненный, квалифицированный научный труд. Внедрение в практическую фармацию нового вида отечественного лекарственного сырья – травы *Artemisia gmelinii* вносит значительный вклад в развитие фармацевтической индустрии Республики Казахстан.

По поставленной цели, задачам, объему, научной новизне, практической значимости, а также полученным результатам полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400- «Фармация», а ее автор – Маматова Алия Серикжановна заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD). Спасибо за внимание!

Соискатель: Спасибо рецензенту Алме Боранбековне, за ваше замечание и глубокое изучение диссертации. Все замечания я учту и исправлю.

Председательствующий Диссертационного совета: Согласны да? Слово предоставляется далее научному консультанту Сакиповой Зуриядде Бектимировне, д.фарм.н декану Школы фармации.

Д.фарм.н. Сакипова З.Б.: Уважаемый Председатель, уважаемые члены Диссертационного совета огромное спасибо за возможность выступить перед Вами, чтобы охарактеризовать свою ученицу. Действительно она ученица, еще учась на факультете, я заметила ее как человека, который не многословен, который даже очень дисциплинирован, и на 3 курсе она была активным молодым ученым в качестве НИРС. Затем она ищущая натура, поступила в университет им. аль-Фараби, закончила биологический факультет. Вот это сочетание фармацевта и биолога оно конечно уникально на сегодняшний день. Это получается специалист, который востребован сегодня на современном этапе, именно требованию профессионализма фармацевта, биотехнолога, биолога. Не могу не охарактеризовать ее работу, потому что оценка Ваша. Но хочу сказать она прекрасный педагог, она выполняла педагогическую нагрузку на кафедре микробиологии, а также технологии лекарств

инженерных дисциплин. Ей подвластны такие дисциплины как промышленная технология, лицензирование производства, регистрация лекарственных средств и все это ей послужило конечно тем, что она прошла хороший конкурс и на сегодняшний день после прохождения докторантуры, она успешно трудится в качестве эксперта в Национальном центре экспертизы лекарственных средств. Я хочу сказать, что результат ее работы действительно внушительный. Она имеет акты внедрения РК, на Украине, в Польше. Я думаю, все что сделано ею, оно будет иметь продолжение, а вас уважаемые коллеги очень прошу по достоинству оценить эту работу и поддержать. Огромное спасибо!

Председательствующий Диссертационного совета: Следующее слово предоставляется зарубежному научному консультанту д.фарм.н., профессору, заведующей кафедрой химии природных соединений Национального фармацевтического университета Кисличенко Виктории Сергеевне.

Д.фарм.н., профессор Кисличенко В.С.: Уважаемый председатель Диссертационного совета, уважаемые члены Диссертационного совета, уважаемые присутствующие, прежде всего я хочу поблагодарить Вас за ту честь которую вы оказали мне, пригласив меня в качестве зарубежного консультанта по совместному выполнению и руководству PhD диссертации Маматовой Алии Серикжановны! Безусловно за те не короткие 4 года, которые мы с ней общались и в Украине, и в Казахстане. Это были сложные моменты в работе, потому что я хочу сказать, что да, тут дискуссия и уважаемый академик отметил этот момент, полынь является, вот вид, род полыни для РК это культовое, я бы сказала растение. Потому, что 81 видов представлено на территории РК из этих 81 видов только 3 входят в ГФ РК. Это ну я бы сказала высший пилотаж и то что сделала диссертантка своими исследованиями, то что есть у нее на сегодняшний день проект, монографии, которые может быть введены в качестве монографии фармакопеи РК. Это дорогого стоит. И в качестве, ну так очень позитивных моментов, я хочу отметить, что Алия Серикжановна, она целеустремленный, спокойный, очень последовательный, пунктуальный человек, который может работать, работать много, работать активно и это имело так сказать позитивные результаты. Потому что работа выполнена, я хочу вас заметить на стыке двух сложных дисциплин - это фармакогнозия и технология лекарств, промышленная технология лекарств. Это не так просто объединить, это нужно иметь базовые, хорошие знание по фармации. Это нужно иметь ретроспективные знания по биологическим дисциплинам, в частности микробиологии и я еще на том этапе, еще 3 года назад, когда она занималась действительно микробиологическими исследованиями, то я хочу сказать, что это тоже был сложный процесс и трудоемкий, очень трудоемкий. И она справилась с этим, достойно справилась, несмотря, что работала. Как называлась эта компания? А Глаксо Смит Кляин. Компания эта требует большой самоотдачи и поэтому только у меня позитивные и хвалебные отзывы о диссертанте и безусловно всех членов вашего Диссертационного совета, я обращаюсь к вам, хочу, чтоб

вы действительно поддержали эту работу и поддержали желание диссертанта пополнить ряды PhD ученых, которые бы ни в коем случае не уронили честь и достоинство Вашего университета, Казахской науки и подняли ее на достойный уровень. Спасибо за внимание!

Председательствующий Диссертационного совета: Спасибо Вам Виктория Сергеевна. Следующее слово предоставляется второму рецензенту доктор фармацевтических наук, профессору, руководителю кафедры микробиологии Медицинского Университета Люблина Анна Малм.

Д.фарм.н., профессор Анна Малм,: Я хочу представить свою оценку на английском языке. Можно?

Председательствующий Диссертационного совета: Хорошо.

Д.фарм.н., профессор Анна Малм,: It is my pleasure and honor to be scientific consultant and Ph.D Dissertation of Ms. Aliya Mamatova. It is my pleasure, and pleasure of my entitled to work, together with Aliya during stay and Poland.

Aliya proved itself as a capable, industrious and promising researcher in the field of pharmacy during the period of doctoral program. Successful work on the dissertation thesis of Aliya is largely determined by the presence of the good theoretical training and practical skills in the preparation of dosage forms from medicinal plant of wormwood *Artemisia gmelinii*.

Aliya worked in our laboratory in Department of Pharmaceutical Microbiology with laboratory for Microbiological diagnostics and Department of Pharmacognosy with Medicinal Plant Unit, and our Faculty and Medical University in Lublin.

During her scholarship, the PhD candidate was realizing her individual plan of scientific work, but also took part in different classes and lectures for pharmacy students of Medical University of Lublin.

In her research work she was trained about the safety conditions in the laboratory.

Moreover, she was introduced to the general stages of the development of scientific results in the field of pharmacognosy and mastered different analytical techniques applied in the work with natural material. She was trained to work alone, but also in a group to be able to organize the laboratory work and also to follow the guidelines.

Aliya showed himself as skillful, thoughtful, conscientious researcher, able to analyze and make valid conclusions that evidenced about 20 publications in renowned scientific journals including foreign ones. It should be emphasized, her strongly pronounced skills of investigator and ability to plan or conduct independent research, qualitative statistical data processing and mathematical calculations.

The study performed on the topic of the thesis is an original scientific work, which achieved all of the goals and objectives.

In summary, the research work done by Ms. Aliya Mamatova is original and more than enough to award him the PhD degree. Thank you!

Председательствующий Диссертационного совета: Так, таким образом, все отзывы положительные. Спасибо Вам! Есть ли вопросы научным консультантам, у Вас, члены Диссертационного совета. Если нет, то какие будут предложения в отношении отзывов? Поступило предложение, все отзывы приобщить к материалам диссертационного дела соискателя. Да, предложение принимается. Переходим к обсуждению диссертационной работы. Пожалуйста, слово предоставляется академику, Рахимову Кайролле Дюсенбаевичу.

Академик НАН РК, д.фарм.н., профессор Рахимов К.Д: Уважаемые коллеги, уважаемые члены Диссертационного совета, уважаемый председатель Диссертационного совета, уважаемые гости нашей защиты, зарубежные наши гости, которые говорят на английском, на русском языке, изложили сегодня грамотно. Алия Серикжановна, вот у Вас, вы говорите Сакипова Зуриядда Бектимировна, она наш декан, часто ездить в Польшу, значит налажена у нее связь и естественно чувствуется. Она вот здесь взялась за такую объемную работу. Это у нее была тоже ученица, она тоже защищалась по препарату дармене называлась полынь цитварная. Естественно сейчас положение в Республике Казахстан, как это издревле она применяется, как обычно бактерицидные свойства, в общем много, много его полезности очень много. Естественно Зуриядда Бектимировна своему ученику дала актуальную такую работу. Я не зря спрашивал *in vitro*, *in vivo*, за рубежом и у вас, наверное, *in vitro* переходит на *in vivo*, щадящие методы лечения, поэтому вас спрашиваем на счет доз, токсичности. Естественно Алия сказала, но не полностью естественно. Но она фармацевт, поэтому не нужно. И я тоже увидел и прочитал обзор очень прекрасно написан, я зачитался в управлении, но полынью естественно я сам занимался, вот академик, про полынь. У меня полыни есть продырявленные, псевдовариабельные и т.д, где-то около 30 видов мы изучали только, из них оказался более такой хороший-полынь гладкая. Где автор указал на 18 странице в своем обзоре, приводит такие современные данные научных исследований фитохимии, предложены новые лекарственные формы, субстанции и препараты, здесь освещаются что и кто взято, в том числе Арглабин лиофилизированный, это такой пенициллиновый флакон, сразу перед употреблением разводится физ.раствором. Дальнейшее, Арглабин 2% мазь, естественно мы уже 26 лет мы занимаемся этим препаратом. 26 лет даже уже больше, наверное, химики, фармацевты, клинические фармакологи все, все здесь включены. Конечно внедряем препарат. Поэтому сейчас Зуриядда Бектимировна, вот она окончила два вуза биологию и фармацию. Она фармацевт и биологическая наука вообще это хорошо, но Алия ты сегодня немножко не показала себя, не раскрыла, постеснялась, что ли. Потому что написана прекрасная работа. Я специально легкие вопросы тебе задавал, чтобы завтра не обидеть нашего уважаемого декана. И естественно, чем обусловлены биологическая эффективность, 13 страница ваш весь ответ вы сами представили это сложный механизм, что-то уберешь, механизм либо увеличивается побочность или эффективность

снижается. Мы страшно мучились с этим и здесь синергизм может быть этих всех веществ, она спорно, но она есть. Сами написали здесь. Почему Алия ты не говоришь? Здесь Арглабин лиофилизированный, остальное в Казахстане, такое, сложный Институт, Холдинг от лаборатории, есть научно производственный холдинг нашего уважаемого президента. Я тоже там консультант, более 40 препаратов растительного происхождения мы сейчас водим в разные страны СНГ. Зуриядда Бектимировна, конкуренции чтоб не было здесь, затушевала эту сторону, наверное. Но не надо стесняться, надо писать, у вас другая сторона, новые технологии, у нас совсем другая. Правда же, никакой конкуренции здесь нет. Травы хватить всем. Полыни много, вот здесь она сказала 81 видов полыни, то я, у меня более 1000. Я сам во всем разбирался, изучал, и 166 в мою докторскую диссертацию вошло. Я в Москве защищался, поэтому работа очень хорошо изложена, грамотно изложена. Вопросы были заданы, основное действующее вещество - эфирные масла, вы сами написали. Правильно? Эфирные масла огромную роль играют, вот это вы не смогли сказать, но, наверное, тяжело ориентироваться, наверное, раз вы написали, знаете я думаю. Так что работа перспективна, внедрена на производство - гель. Почему гель, да потому что она в стоматологии более примитивно применяется гель. В свое время я работал в фарм.комитете, постарался пропускать для стоматологии. Уже тоже здесь внедряете стоматологический препарат. Так что, учитывая данные замечания, Алия немножко растерялась, но работа очень хорошая, я приветствую, такое мнение наших оппонентов, мнение зарубежных консультантов Кисличенко В.С и Анна Малм, все очень хорошо рассказали. Поэтому принимаем, большое спасибо!

Председательствующий Диссертационного совета: Так немного покорооче, кто еще хочет?

Академик НАН, д.х.н., профессор Пралиев К.Д.: Академик все сказал. Соз калмады.

Председательствующий Диссертационного совета: Амир Аканович, пожалуйста!

К.фарм.н. Азембаев А.А.: Работа запланирована, получается большая. Как уже было сказано. Раз у нас травы предостаточно, получается у вас полынь, но полынь вообще у нас ее каждый знает. Это символ. То, что из 81 видов 3 вида зарегистрировано, это конечно хорошо. Ну то что, Алия очень волновалось, многие вопросы до конца не ответила, наверное, из-за волнения. Но изложено очень хорошо. У нее опубликовано 19 научных работ. Это сверх даже. Сколько там надо? 4 или 5? Из них 8 - в журналах ККСОН и еще у нее есть патенты. Работа хорошая. Почему именно гель? Само главное есть фитосубстанции, оттуда будем плясать дальше. Работа хорошая. Спасибо за внимание!

Председательствующий Диссертационного совета: Бауржан Калжанович, пожалуйста.

Д.фарм.н., профессор Махатов Б. К.: город Шымкент, в самом городе Шымкенте есть полынь. Растет полынь цитварная, как Кайролла Дуйсембаевич сказал сантонин, который содержит сантонин. Всем известно химико-фармацевтический завод «Santo». Собственность РК и в Польше и 7 препаратов, которые появились основаны на сантонине. Правительством основано заводом «Химфарм». Вы говорите полыни есть 500 наименований, Кайролла Дюсембаевич говорит другое количество больше. Но это, наверное, наука. Цель конечно – это здоровье нации. Цель, не зря я этот вопрос задал 6998 наименований. Это не умоляет. Конечно объять не объятное невозможно все. По вашим данным получается все, в России (180 видов), Казахстане — 81 видов, Китае (200). Я действительно готовился к вашей защите, по полыни уйма информации, я приготовил уйму вопросов. Знаете, но когда я увидел то, что происходило. Вы знаете, наверное, наступило время по данной тематике, какую-то систему внести. Наверное, надо будет все систематизировать. Потому что вы говорите, мы изучили, это эндемик. Когда даете данные, мы можем отличать от других, мы не можем понять. Наверное, это дальнейшая ваша работа Зуриядда Бектимировна, вашего ученика. Действительно наступает время взять и систематизировать в классы и проанализировать. Системная работа даст дальнейшее продолжение всех наших учеников. Почему данную работу знаю, в Казахстане Академии профессор Пацаев он с учениками изучал тоже группу полыни. Мы тоже знаем – это противоопухолевое действие, это институт заинтересовался. Полынь эта та ниша, которую мы особенно изучаем. Поэтому пожелать поддержать, но Зуриядда Бектимировна просим вас систематизировать.

Председательствующий Диссертационного совета: Гульбайрам Омыргазиевна, пожалуйста!

Д.фарм.н. Устенова Г.О.: Уважаемые коллеги, уважаемые члены Диссертационного совета, я хотела бы тоже поддержать данную работу. И отметить то, что эта работа выполнялась на стыке несколько научных направлений, как было отмечено нашими зарубежными коллегами. Здесь у нас имеется по фармакогнозии, по технологии, и по микробиологии. Я думаю действительно, что работа получилась полномасштабная. Имеет ряд положительных результатов, которые в последующем позволить ей использовать в дальнейшем при подаче выпуска, которое мы говорим еще, в монографию ГФ РК. И хотела бы отметить, что данное исследование выполнялась на нескольких базах, это наш университет, это Люблин университет (Польша), Харьковский фармацевтический университет и Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет. Алия действительно выполнила очень полный фрагмент и смогла их увязать в одной такой логической последовательности и представляет собой единство. И хотелось бы конечно пожелать Алие, в дальнейшем теперь, чтоб была практическая значимость данного исследования. Хотела бы еще отметить личностный и профессиональный рост Маматовой Алии. Потому что она будущей

студенткой, обучалась в моей группе, я помню ее студенткой, магистранткой, теперь мы видим и пожелать дальнейшего успеха. Прошу всех поддержать.

Председательствующий Диссертационного совета: Я тоже хочу немного сказать, без сомнений работа хорошая, есть самое главное, убеждающее меня новизна. Есть новизна, это очень хорошо. Еще другие основные документы, акт внедрения все это убеждает. И вот подтверждение, не всегда у нас бывают научные зарубежные консультанты, это тоже помогает. Почему много статей Web of science, это подготовка. Но Алия сама тоже очень понимает, хорошо. Все делает. Единственное сегодня она не подготовилась. Вот Tomson, сейчас нет, но оно ушло туда в эту базу. Если где-то ушло, если есть возможность поправьте все. Хорошо. Чтоб мы немножко получаем некоторые замечания, по оформлению, по содержанию своих работ. Поэтому, если здесь где-то ошибки есть проверьте, посмотрите. А так я полностью тоже поддерживаю. Работа очень хорошая. Мы все знаем ее работу, почти с утверждения темы, вместе 3 года на кафедре слушаем и принимаем работу в Диссертационный совет. Это ответственность, принимаем, ставим. А так если дальше нет, продолжим по процедуре. Предоставляется заключительное слово Алие Серикжановне.

Соискатель: Уважаемый председатель Диссертационного совета, уважаемые члены Диссертационного совета. Большое спасибо за интересную дискуссию! Благодарю Вас за хорошие вопросы, все замечания приняты и учтены.

Председательствующий Диссертационного совета: Обсуждение Диссертационной работы окончены. Для проведения тайного голосования, предлагаю избрать счетную комиссию. Поступило предложение, председателем счетной комиссии избрать Кайролла Дуйсембаевича и членами счетной комиссии – Кожанову Калданай Каржауовну и Азембаева Амира Акановича. Кто «за» данный состав счетной комиссии, прошу проголосовать. Кто против? – Нет. Кто воздержался? – Нет. Состав счетной комиссии утверждается единогласно. Объявляется перерыв для тайного голосования 5 минут.

ПОСЛЕ ПЕРЕРЫВА

Председательствующий Диссертационного совета: Для оглашения результатов тайного голосования слово предоставляется председателю счетной комиссии Рахимову Кайролле Дюсенбаевичу. Пожалуйста!

Председатель счетной комиссии, академик Рахимов Кайролла Дюсенбаевич: Уважаемые коллеги, протокол №1 заседания счетной комиссии, избранной Диссертационным советом «Фармация» по специальностям 6D110400 – «Фармация» и 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» от 10 июля 2018 года. Состав избранной

комиссии Председатель – Рахимов К.Д. Члены комиссии – Кожанова К.К. и Азембаев А.А. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Маматовой Алии Серикжановны на соискание ученой степени доктора философии (PhD).

Состав Диссертационного совета утвержден в количестве 10 человек. Состав Совета с правом решающего голоса – 9 человек. Присутствовали на заседании 9 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации – 9. Розданных бюллетеней – 9, нерозданных бюллетеней - нет. Оказалось, в урне бюллетеней – 9.

Результаты голосования по вопросам о присуждении степени доктора философии (PhD) Маматовой Алии Серикжановны:

«За» - 9

«Против» - нет

«Недействительных» - нет

Председательствующий Диссертационного совета: Кто за данное предложение: прошу проголосовать? Кто против? – нет. Кто воздержался? – нет. Протокол счетной комиссии утвердить единогласно. Поздравляю вас Алия Серикжановна! Наш Диссертационный совет будет ходатайствовать перед Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан о присуждении Вам степени доктора философии (PhD). Большое Вам спасибо!

Соискатель: Спасибо большое председателю Диссертационного совета и членам Диссертационного совета, за то, что вы присутствовали на защите Диссертационного совета. Хочу отдельно поблагодарить руководителя Сакипову Зуриядду Бектимировну, Викторию Сергеевну Кисличенко, Анну Малм и рецензентов Алму Боранбековну и Кенес Ушбаевича за присутствие на диссертации.

Председатель
Диссертационного совета

 У.М. Датхаев

Ученый секретарь
Диссертационного совета



 А.К. Бошкаева

10 июля 2018 г.