РЕЦЕНЗИЯ

доктора фармацевтических наук, доцента, заведующей кафедры фармацевтических дисциплин АО «Медицинский университет Астана», Шукирбековой Алмы Боранбековны на диссертационную работу Маматовой Алии Серикжановны по теме: «Фармакогностическое, фармакотехнологическое изучение полыни *Artemisia Gmelinii* и создание на ее основе фитосубстанций», представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация»

1. 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.

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 (*Artemisia gmelinii Web. Ex Stechm.*) - перспективный вид, имеющий обширную сырьевую базу на территории Центральной Азии, но не использующийся 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», регистрационный номер 0116РК 00013 от 18.01.2016 г. приказ № 42 от 12.01.2016 г. Содержание диссертации состоит из введения, обзора литературы, описания используемых материалов и методов исследования, разделов собственных исследований, выводов, списка литературы и приложений. Основные

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 *Artemisia*, 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 Weber ex Stechm*. 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 (травы *Artemisia gmelinii Weber ex Stechm)*, материалов и методов исследования.

Третья глава посвящена фармакогностическому изучению и стандартизации травы *Artemisia gmelinii Weber ex Stechm.* 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 Weberex Stechm* в сравнении с официнальным 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 Weber ex Stechm*. Проведено изучение химического состава эфирного масла и установлено количественное содержание его основных компонентов: линалоола (130,8 мг/кг), геранилвалерата (109,4 мг/кг), кариофиллена (71,8 мг/кг). Впервые выявлен и идентифицирован сквален (1,2 мг/кг). Установлены фармако-технологические параметры травы *Artemisia gmelinii Weber ex Stechm* 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 Weber ex Stechm*, 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 (острая токсичность, антибактериальная и противогрибковая активности) полученных фитосубстанций. По результатам проведенных фармакологических исследований автором сделано заключение о возможности использования полученных фитосубстанций *Artemisia gmelinii Weber ex Stechm* 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 Weber ex Stechm.* Рассмотрены результаты разработки состава и технологии получения стоматологического геля с экстрактом *Artemisia gmelinii weber ex Stechm* на основе карбомеров. Выбор вспомогательных веществ, рационального состава и технологии производства геля обоснован экспериментально. Разработаны критерии стандартизации геля, как лекарственной формы, в соответствии требованиями ГФ РК. Результаты испытаний стабильности полученного геля в условиях долгосрочного хранения подтвердили срок хранения в течение18 мес. Результаты оценки параметров хронической токсичности и раздражающего действия стоматологического геля с экстрактом *Artemisia gmelinii Weber ex Stechm* не выявили общетоксического, сенсибилизирующего действия на организм экспериментальных животных. Полученные результаты характеризуют препарат как безопасное средство при местном применении.

В приложении диссертационной работы представлены проекты нормативных документов (проект АНД травы, экстракта и стоматологического геля), 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. Заключения, сформулированные соискателем, полностью отражают 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 Weber ex Stechm*. В результате фитохимического исследования надземной части травы *Artemisia gmelinii Weber ex Stechm* 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 Weber ex Stechm*, являющихся маркерами видовой принадлежности. Разработан способ получения эфирного масла из травы *Artemisia gmelinii Weber ex Stechm* с высоким содержанием в немлиналоола (130,8 мг/кг), геранилвалерата (109,4 мг/кг), кариофиллена (71,8 мг/кг). Выявлен и идентифицирован сквален (1,2 мг/кг). По результатам биологического скрининга установлены антибактериальная и антифунгальная активности экстракта *Artemisia gmelinii Weber ex Stechm*. Впервые предложены фармацевтические разработки на фитосубстанции, готовый продукт - стоматологический гель с экстрактом *Artemisia gmelinii Weber ex Stechm.*

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

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 Weber ex Stechm,* имеющей достаточную

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 19 научных работ, в том числе:

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

8 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 (Польша, Украина, Казахстан);

1 патент и 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 завершенный труд с высокой актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью. Полученные в ходе исследования результаты направлены на достижение цели и решения 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 Weberex Stechm* 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 Weberex Stechm* вносит значительный вклад в развитие фармацевтической индустрии Республики Казахстан.

Диссертационная работа 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 ученой степени доктора философии (PhD).

Рецензент,
заведующая кафедрой
фармацевтических дисциплин
АО «Медицинский университет Астана»,
д. фарм. н., доцент **Шукирбекова А.Б.**