

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета «Фармация» по специальностям 6D110400 – «Фармация» и 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова» по защите диссертации Жунусовой Майры Абыловны на тему: «Фармацевтическая разработка лекарственных средств из растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства»

г. Алматы

от 28 сентября 2019 г.

ПРОТОКОЛ № 1

ПОВЕСТКА ДНЯ

Председатель Диссертационного совета: Уважаемые члены Диссертационного совета, на повестке дня защита диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) Жунусовой Майры Абыловны на тему: «Фармацевтическая разработка лекарственных средств из растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.». Диссертация выполнена на кафедре фармацевтических дисциплин и химии Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды» и разрешите представить научных консультантов:

1. Абдуллабекова Раиса Мусулманбековна, д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтических дисциплин и химии, НАО «Медицинский университет Караганды».

2. Ишмуратова Маргарита Юлаевна, к.б.н., ассоциированный профессор, профессор кафедры ботаники, КарГУ им. академика Е.А. Букетова.

Зарубежный научный консультант:

1. Журавель Ирина Александровна, д.х.н., профессор, заведующая кафедрой клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации, Харьковская медицинская академия последипломного образования.

Рецензенты:

1. Чучалин Владимир Сергеевич, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Калелова Римма Арысбековна, кандидат фармацевтических наук, координатор Центра по созданию Государственной Фармакопеи РК и фармакопеи Евразийского экономического союза, г. Алматы.

Председатель Диссертационного совета: Для оглашения документов личного дела соискателя слово предоставляется ученому секретарю Диссертационного совета, доктору философии (PhD), Жакипбекову Кайрату Сапархановичу.

Ученый секретарь Диссертационного совета:

В личном деле докторанта Жунусовой Майры Абыловны имеются все документы по перечню, требуемому Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан. Все документы были сданы в положенные сроки.

Разрешите огласить характеристику PhD докторанта НАО «Медицинский университет Караганды» 2015-2018 года обучения по специальности 6D 074 800 – Технология фармацевтического производства Жунусовой Майры Абыловны.

Жунусова М.А., 1977 года рождения, казашка, в 2010 году окончила КарГУ им. Е.А. Букетова, по специальности 050720 - Химическая технология неорганических веществ, в тот же год поступила в магистратуру Карагандинского государственного индустриального университета, по специальности 6M072100 – Химическая технология органических веществ.

С 2012 года работала на кафедре фармацевтических дисциплин и химии Карагандинского государственного медицинского университета в должности преподавателя. В период работы на кафедре Жунусова М.А. проводила учебную, учебно-методическую, воспитательную работу. Жунусовой М.А. разработан учебно-методический комплекс по дисциплине аналитическая химия. Проводила работу по подготовке студентов к участию в конференциях, на республиканских олимпиадах.

В 2015 году поступила в PhD-докторантуру в Карагандинский государственный медицинский университет.

В докторантуре Жунусова М.А. самостоятельно проводила работу по выбору темы, проведению патентно-информационного поиска, планированию научно-исследовательской работы, также проводила исследовательские работы с объектами исследования, по результатам исследований готовила публикации, подавала заявку на патенты, разрабатывала нормативные документы на лекарственные средства по теме диссертации.

За время обучения в докторантуре Жунусова М.А. руководила дипломными работами студентов по специальности «Технология фармацевтического производства».

Программу выполнения докторской диссертации Жунусова М.А. проводила на протяжении всего периода докторантуры, своевременно представляя отчетные документы по результатам исследования, своевременной публикации результатов научно-исследовательской работы.

Жунусова М.А. пользуется уважением среди коллег и студентов. Жунусову М.А. отличает такие качества, как коммуникативность, пунктуальность, ответственность, честность, организованность, целеустремленность, умение излагать свои мысли в логической

последовательности при написании статей, отчетов.

Таким образом, Жунусова М.А. успешно выполнила программу подготовки доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – Технология фармацевтического производства и достойна присвоения искомой ученой степени.

Характеристика подписана заведующей кафедрой фармацевтических дисциплин и химии НАО «Медицинский университет Караганды», к.б.н., ассоциированным профессором Лосевой Ириной Викторовной.

Получена справка с АО «Национальный центр научно-технической информации», заимствований не обнаружено.

В личном деле докторанта имеется выписка из протокола Научно-экспертной комиссии по специальностям 6D 110 400 – Фармация и 6D 074 800 – Технология фармацевтического производства (протокол № 2 от 7 июня 2019 года), за подписью Председателя НЭК, д. фарм. н., профессора Ивасенко Светланы Александровны. Диссертация рекомендована к публичной защите по специальности 6D 074 800 – Технология фармацевтического производства.

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

Благодарю за внимание!

Председатель Диссертационного совета: Есть ли вопросы по личному делу соискателя? Вопросов нет, тогда для изложения основных положений диссертации, слово предоставляется диссертанту Жунусовой Майре Абыловне.

Соискатель – Жунусова М.А.: Уважаемый председатель, члены диссертационного совета! Присутствующие!

Важным направлением мировой фармацевтической промышленности является создание близких по структуре к природе, сравнительно безопасных, достаточно полезных для здоровья человека и доступных лекарственных средств.

Для реализации целей и задач в этом направлении необходимо проводить полномасштабные исследования по рациональному использованию местного природного сырья.

Флора Казахстана богата перспективными малоизученными растениями, которые применяют в народной медицине, но, для их внедрения в медицинскую практику, требуются дополнительные исследования, с помощью современных научных методик.

В Республике Казахстан осуществляются государственные программы, одними из задач которых являются:

- увеличение наименований лекарственных препаратов из отечественного растительного сырья;
- развитие отечественного фармацевтического производства;
- строительство новых производственных площадок;
- реорганизации имеющихся производств.

Учитывая вышесказанное, проведение исследований растений из семейства *Dipsacaceae*, рода *Scabiosa* с целью разработки новых лекарственных средств на их основе является актуальной задачей и соответствует требованиям современной фармацевтической науки.

Цель исследования: Фармацевтическая разработка растительного сырья и углекислотных экстрактов на основе растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.

Задачи исследования:

1. Определить сырьевые запасы растений *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. на территории Карагандинской области.
2. Разработать технологию заготовки растительного сырья.
3. Провести фармакогностическое исследование растений *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.
4. Определить показатели и нормы качества растительного сырья скабиозы бледно-желтой, скабиозы исетской.
5. Провести исследования по выбору параметров получения углекислотных экстрактов.
6. Исследовать углекислотные экстракты на компонентный состав, присутствие тяжелых металлов и термическое разложение.
7. Разработать технологию производства углекислотных экстрактов.
8. Изучить показатели и нормы качества углекислотных экстрактов из исследованных растений.
9. Изучить биологическую активность *in vitro* углекислотных экстрактов и экстрактов из отхода углекислотной экстракции этих видов сырья.

В рамках диссертационного исследования:

Впервые:

1. Определены сырьевые запасы растений *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. на территории Карагандинской области.
2. Получены углекислотные экстракты из изучаемых растений, а также определен компонентный состав углекислотных экстрактов.
3. Разработана рациональная технология получения углекислотных экстрактов.
4. На основании полученных результатов исследования действуют 2 патента на изобретение РК:
 1. «Способ получения CO₂-экстракта из *Scabiosa isetensis*, обладающего цитотоксической активностью».
 2. «Способ получения CO₂-экстракта из *Scabiosa ochroleuca*, обладающего противомикробной активностью».

Следующий слайд. На первом этапе были определены сырьевые запасы растений *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. на территории Карагандинской области. Так, сырьевые запасы скабиозы бледно-желтой определены в 104,36 ц. Следующий слайд, а для скабиозы исетской – 52,7 ц.

Следующий слайд. Нами были определены макроскопические и микроскопические особенности растений скабиозы бледно-желтой, скабиозы

исетской. В качестве морфологических особенностей были определены форма стебля, листа, степень опушенности, цвет отдельных элементов.

Следующий слайд. Выявлены микроскопические особенности растений. В качестве микроскопических особенностей были определены: форма клеток эпидермиса, диагностические признаки: тип устьичного аппарата, наличие бичевидных трихом, строение мезофилла и наличие вместилищ.

Для сырья, следующий слайд, были определены некоторые фармакопейные показатели, такие как: посторонние примеси, потеря в массе при высушивании, зола общая, зола, нерастворимая в 10% кислоте хлороводородной, содержание радионуклидов, микробиологическая чистота и присутствие тяжелых металлов.

Следующий слайд, была разработана рациональная технология производства углекислотных экстрактов. Оптимальными параметрами получения углекислотных экстрактов с максимальным выходом были определены следующие параметры: давление - 69-72 атм; температура -18-21 °С; продолжительность экстракции -18 ч. Общий выход для углекислотных экстрактов скабиозы бледно-желтой был определен в пересчете на воздушное сырье – 0,46%, для скабиозы исетской общий выход составил 0,57% в пересчете на сухое воздушное сырье.

Следующий слайд. Исследование углекислотных экстрактов с помощью хромато-масс-спектроскопического анализа позволило выявить компонентный состав углекислотных экстрактов, основными компонентами являются α -сантонин, эвкалиптол, α - и β -туйон, кампестерол и неидентифицированные компоненты. Данные компонентного состава подтверждены наличием хроматограмм, также спектрограмм и ВЭЖХ-хроматограмм.

Следующие слайды. Определены показатели и нормы качества углекислотных экстрактов. При выборе параметров мы руководствовались Государственной Фармакопеей Республики Казахстан Т.1, «Общие статьи на лекарственные формы и субстанции. Густые экстракты». Были определены следующие параметры, такие как сухой остаток, кислотное число, содержание тяжелых металлов и микробиологическая чистота.

Исследования по изучению стабильности углекислотных экстрактов к воздействию повышенных температур позволило выявить, что в диапазоне температур от 52-369 °С происходит деструкция и полное выгорание образца, это позволяет нам хранить углекислотные экстракты при нормальных условиях.

Экспресс-исследование, следующий слайд, на тест-объекте сахаромицеты *дрожжи пекарские*, мы исследовали углекислотный экстракт скабиозы бледно-желтой на цитотоксичность и в концентрации, в разведении 1/20 он показал максимальное ингибирование процесса ферментации по сравнению с другими разведениями: 1/10, 1/40, 1/80. В качестве контроля использовали суспензию дрожжей, на водопроводной воде, которое мы дехлорировали методом отстаивания.

Следующий слайд. Исследование цитотоксической активности было проведено также в отношении тест-объекта *Artemia Salina* L. Исследования проводились на обоих объектах углекислотных экстрактов и скабиозы бледно-желтой, и исетской. Так, цитотоксичность скабиозы бледно-желтой показано в концентрации 10 мг/мл, смертность составило 54% личинок. А для скабиозы исетской смертность личинок составила 78-88%, соответственно в концентрациях 10 и 5 мг/мл.

Следующий слайд. Исследование антимикробной и антимикотической активности проводилось в отношении тест-штаммов стафилококк золотистый, сенная палочка, кишечная палочка и дрожжевой грибок кандиды. Углекислотный экстракт из скабиозы исетской показал низкую активность в отношении штаммов сенной палочки, кишечной палочки и кандиды - дрожжевого грибка, а в отношении золотистого стафилококка он показал умеренно выраженную активность.

Углекислотный экстракт из скабиозы бледно-желтой показал высокую активность в отношении стафилококка золотистого, а в отношении остальных тест-штаммов он показал умеренно выраженную активность.

Экстракты из отхода углекислотной экстракции обоих видов сырья показали слабовыраженную и антимикотическую, и антимикробную активность.

Следующий слайд. Нами была изучена антирадикальная активность углекислотного экстракта скабиозы бледно-желтой в концентрации от 0,1 до 1,0 мг/мл. Антирадикальная активность углекислотного экстракта скабиозы бледно-желтой показала умеренно выраженную активность по сравнению с бутилгидроксианизолом, а углекислотный экстракт скабиозы исетской показал низкую антирадикальную активность в сравнении с бутилгидроксианизолом.

Следующий слайд. С помощью метода вольтамперометрии нами был изучен и проведены расчеты кинетического критерия, который определяет количество кислорода и кислородных радикалов, прореагировавших с суммарным содержанием антиоксидантов в спиртовом и водном экстракте из отхода углекислотной экстракции скабиозы бледно-желтой, и он показал также наличие антиоксидантной активности.

Следующий слайд. На выводах позвольте не останавливаться, так как они освещены в аннотации.

На основании результатов исследования нами были разработаны АНД на лекарственное растительное сырье и углекислотные экстракты.

Также нами разработаны проекты опытно-промышленных регламентов на углекислотные экстракты, полученных в докритических условиях.

Результаты научно-исследовательской работы были внедрены в учебный и производственный процессы.

По материалам диссертации было опубликовано 21 печатных работ.

Благодарю за внимание!

Председатель Диссертационного совета: Уважаемые члены Диссертационного Совета, пожалуйста, какие будут вопросы?

Доктор химических наук, профессор Омарова Роза Амиржановна:

Вопрос по биологической активности. Скажите, пожалуйста, чем обусловлена различная фармакологическая активность двух видов одного и того же растения.

Соискатель:

Спасибо за вопрос, Роза Амиржановна. Позвольте ответить. Различная активность, вроде у нас компонентный состав одинаковый, почти идентичный, но в скабиозе бледно-желтой превалирует в компонентном составе эвкалиптол, а в скабиозе исетской - α -сантонин. Соответственно, противомикробная активность у скабиозы бледно-желтой превалирует, чем у скабиозы исетской.

Доктор химических наук, профессор Омарова Роза Амиржановна:

Второй вопрос у меня. Скажите, пожалуйста, чем отличается антирадикальная активность от антиоксидантной активности, казалось бы по механизму они не отличаются?

Соискатель:

Антирадикальную и антиоксидантную активность мы определяли различными методами.

Доктор химических наук, профессор Омарова Роза Амиржановна:

Я впервые сталкиваюсь с таким термином как антирадикальная активность.

Соискатель:

Антирадикальная активность проявляется при перекисном окислении липидов.

Доктор химических наук, профессор Омарова Роза Амиржановна:

Вы провели оценку качества своих новых лекарственных форм, а именно двух экстрактов. Обычно, после оценки качества, которую проводят в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Казахстан, если нет соответствующих методик, то в соответствии с теми Государственными фармакопеями, которые рекомендованы в нашей республике. У меня возникает вопрос: почему после оценки качества Вами не были оформлены спецификации качества на каждую отдельную лекарственную форму, результаты которых позволили бы Вам вполне законно разработать аналитические нормативные документы на каждый экстракт.

Соискатель:

Благодарю за вопрос. Спецификации качества нами были разработаны и они полностью описаны в тексте диссертации. На основании спецификации качества нами разработаны проекты АНД и на растительное сырье у нас есть проекты АНД.

Председатель Диссертационного совета: Еще вопросы будут? Пожалуйста, Калдыбай Жайлауович!

Доктор химических наук, профессор Пралиев Калдыбай Жайлауович:

Скажите, пожалуйста, Вы отдельные компоненты выделяли?

Соискатель:

Индивидуальный компонент мы не выделяли. Мы рассматриваем на данный момент по исследованию только суммарный экстракт.

Доктор химических наук, профессор Пралиев Калдыбай Жайлауович:

В суммарном экстракте в зависимости от условий экстракции компонентный состав может изменяться. В чем преимущество углекислотного экстракта?

Соискатель:

Преимущество в том, что мы получаем максимально нативные компоненты, то есть в том состоянии, в каком они присутствуют в клетках растений. Проведены достаточно исследований, в литературных источниках доказано, что они практически не трансформируются в результате самого процесса получения, потому что нет высоких температур, которые бы могли привести к деструкции самих компонентов, экологически чистые.

Доктор химических наук, профессор Пралиев Калдыбай Жайлауович:

Вы полностью экстрагируете биологически активные вещества? Остаются ли другие соединения? Сколько процентов составляет выход экстракта в пересчете на сухое сырье?

Соискатель:

Да, в отработанном сырье остаются полярные соединения. Мы пересчитывали на сухое сырье и выход для скабиозы бледно-желтой составило – 0, 47%.

Доктор химических наук, профессор Пралиев Калдыбай Жайлауович:

Тогда, всего 0, 47% экстракта, остальное – отходы?

Соискатель:

Наши исследования направлены были на получение углекислотного экстракта, то есть липофильной фракции. Полярные компоненты остались в отходах от углекислотной экстракции. Мы тоже изучали их компонентный состав, там присутствуют полисахариды, которые тоже влияют на активность, но она проявляется слабо, как мы показали.

Доктор химических наук, профессор Пралиев Калдыбай Жайлауович:

Оба растения эндемичны?

Соискатель:

Нет. Скабиоза исетская эндемична, она ранее фактически не изучалась. Скабиоза бледно-желтая достаточно изучена, но углекислотная экстракция не проводилась для обоих случаев. В основном спиртовые, гексановые, метанольные экстракты.

Доктор химических наук, профессор Пралиев Калдыбай Жайлауович:

Запасов сырья достаточно для производства? Сколько сырья в сухом состоянии?

Соискатель:

Запасов сырья достаточно, Мы их рассматриваем как перспективные источники сырья. Запасов сырья для скабиозы бледно-желтой – 104, 36 центнера, для скабиозы исетской – 52,7 центнеров.

Председатель Диссертационного совета: Еще будут вопросы? Пожалуйста, Гульмира Сериковна!

Доктор химических наук, профессор Ахметова Гульмира Сериковна!

Майра Абыловна! В диссертации скабиоза бледно-желтая перспективна в качестве антимикробного средства, скабиоза исетская обладает цитотоксической активностью, вообще цитотоксическая активность подразумевает противоопухолевую активность. В связи с этим Вы изучали противоопухолевую активность скабиозы исетской?

Соискатель:

Противоопухолевая активность у нас только в планах ещё. Уже во Францию забрали наш экстракт, но мы ждем результатов, они будут изучать на восьми видах раковых клеток.

Председатель Диссертационного совета:

Пожалуйста, еще вопросы. Роза Амиржановна!

Доктор химических наук, профессор Омарова Роза Амиржановна:

Скажите, пожалуйста, какие Вы методы количественного определения применяли для определения количества активного вещества обоих этих видов растения.

Соискатель:

Применяли высокоэффективную жидкостную хроматографию, у нас есть хроматограммы. Количественное определение. А хромато-масс-спектроскопию использовали для качественного определения, потому что в зависимости от того, какой режим экстракции, может варьировать и выйти совсем другое что-то.

Председатель Диссертационного Совета:

Пожалуйста, еще вопросы. Калдыбай Жайлауович!

Доктор химических наук, профессор Пралиев Калдыбай Жайлауович:

В чем новизна Ваших исследований?

Соискатель:

Новизна наших исследований в том, что, во-первых, мы определили сырьевые ресурсы на территории Карагандинской области, что ранее не делалось. Второе, мы вот получили углекислотные экстракты, определили в углекислотных экстрактах основной компонентный состав, термическое разложение определили, то есть стабильность, присутствие тяжелых металлов, разработали технологию производства углекислотных экстрактов. Это подтверждается патентами, которые сейчас уже действует на территории Республики Казахстан с февраля месяца.

Доктор химических наук, профессор Омарова Роза Амиржановна:

Пожалуйста, еще раз перечислите основные положения, выносимые на защиту. Потому что в докладе не прозвучали они, тем, кто полностью не знаком с диссертацией, сложно судить о том, что Вами сделано.

Соискатель:

В качестве основных положений на защиту выносятся следующие:

1. Сырьевые запасы растений *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L., произрастающих на территории Карагандинской области.

2. Фармакогностический анализ растений *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.

3. Получение углекислотных экстрактов из трав скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской.

4. Физико-химические показатели и спектральные данные углекислотных экстрактов из трав скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской.

5. Технология производства углекислотных экстрактов.

6. Показатели и нормы качества углекислотных экстрактов из растительного сырья скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской.

7. Результаты исследования цитотоксической, антирадикальной, антимикотической, антимикробной и антиоксидантной активности углекислотных экстрактов и экстрактов, из отхода углекислотной экстракции этих видов сырья.

Председатель Диссертационного Совета:

Ещё будут вопросы? Пожалуйста, Гульбарам Омаргазиевна!

Доктор фармацевтических наук, профессор Устенова Гульбарам Омаргазиевна:

Какие факторы изучали при подборе оптимального режима экстрагирования, кроме температуры и давления для проведения углекислотной экстракции?

Соискатель:

Спасибо за вопрос, Гульбарам Омаргазиевна! Позвольте ответить на вопрос: нами также использовалась продолжительность самого процесса экстракции. Экстракция длилась 18 часов.

Доктор фармацевтических наук, профессор Устенова Гульбарам Омаргазиевна:

Можно было тогда и степень измельченности сырья, и скорость протекания сжиженной углекислоты через сырье. При каких условиях проводился перевод CO₂ из газообразного состояния в сжиженное состояние?

Соискатель:

В докритическом режиме 69-72 атмосфер, давление при котором мы проводили экстракцию.

Доктор фармацевтических наук, профессор Устенова Гульбарам Омаргазиевна:

По спецификации качества на ваши экстракты, для экстракта скабиоза бледно-желтая по составу у вас больше всего извлечено α-сантинина, там

более 20%, но почему-то в количественном определении для другого вида, скабиозы исетской у вас больше извлекалось цинеола, 21,9%, а количественное содержание было также α -сантонина и предел не менее 9%. Может нужно было определить то вещество, которое в большем количестве?

Соискатель:

Количественное определение мы проводили в пересчете на α -сантонин

Доктор фармацевтических наук, профессор Устенова Гульбарам

Омаргазиевна:

Какие методы применялись при изучении сроков и условий хранения фитосубстанций, т.е. изучении стабильности?

Соискатель:

Метод долгосрочных испытаний, 18 месяцев.

Доктор фармацевтических наук, профессор Устенова Гульбарам

Омаргазиевна:

Какие виды активности предполагаете, кроме антимикробной и антирадикальной активности у ваших экстрактов?

Соискатель:

Растение скабиозы бледно-желтой в народной медицине применяют при ОРЗ, бородавках, кожных заболеваниях лишая, чесотке, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, чтобы улучшать опорожнение желчного пузыря, при дискинезиях и особенно при переломах способствует сращению.

Председатель Диссертационного Совета:

У кого ещё будут вопросы? Пожалуйста, Инна Ивановна!

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна

Ивановна:

Майра Абыловна, у меня есть вопросы, которые пересекаются с вопросами моих коллег, у вас на слайде 24, приведена титульная страница на АНД на лекарственное растительное сырье, то, что экстракты это прекрасно, но мы начинаем с сырья, если у нас сырье стандартно, то тогда мы можем говорить о стандартности экстракта, поэтому у меня вопрос, вы представляете фармакогностическую характеристику лекарственного растительного сырья, но из доклада я увидела для сырья макроскопическую характеристику, т.е. это ботаника и увидела числовые характеристики, фармакопейные показатели, меня интересует количественное содержание действующих веществ, проводилось ли оно, раз у вас есть нормативная документация на него и что вы заявляете в оценке количественного содержания, основной компонент.

Соискатель:

Спасибо за вопрос Инна Ивановна и разрешите ответить, в качестве количественных методов определения мы использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию и делали в пересчете на α -сантонин.

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна Ивановна:

Не оговорились ли вы, что вы делали именно жидкостную в сырье, а не газовую?

Соискатель:

Нет, мы делали жидкостную хроматографию.

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна Ивановна:

Хорошо, тогда такой вопрос, в сырье определяли α -сантонин с помощью ГХ МС, у вас есть нормативная документация по Фармакопейным подходам во всем мире подразумевает для ведения нормативной документации, ведение валидации аналитических методик. Проводили ли вы валидацию и по каким параметрам?

Соискатель:

Спасибо за вопрос, Инна Ивановна и разрешите ответить, валидацию и верификацию мы не проводили, потому что это не входило в наши задачи исследования.

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна Ивановна:

Хорошо, тогда такой вопрос, метод оценки урожайности какой у вас был?

Соискатель:

Метод оценки урожайности, мы применяли метод учетных площадок, маршрутно-рекогносцическим методом.

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна Ивановна:

Хорошо, Гульбарам Омаргазиевне вы сказали, что срок хранения вы устанавливали, проведением долгосрочных испытаний, а почему вы не использовали ускоренный или экспресс испытания? Это дало бы вам возможность проецировать на долгий срок?

Соискатель:

Спасибо за вопрос, Инна Ивановна! Долгосрочные испытания, потому что мы предполагали, что в течение двух лет мы сможем определить стабильность и условия хранения растений.

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна Ивановна:

Хорошо, в микроскопическом исследовании сырья двух растений заявляете для одного, для меня это очень важный отличительный признак, наличие бичевидных трихом, для другого схизогенные вместилища. Скажите пожалуйста на какой стадии вегетации вы проводили микроскопические исследования, на какой стадии вегетации заготовки сырья? Я объясню почему такой вопрос, вместилища схизогенного типа, они переходные, так во всяком случае считается ботаниками, что сначала все вместилища схизогенные, потом они лизируются с помощью своего же содержимого, находили ли вы схизолизиденты или лизиденты во вместилище или как я уже

сказала на какой стадии вегетации вы заготавливали сырье для микроскопических исследований?

Соискатель:

Благодарю за вопрос, Инна Ивановна! Мы проводили исследования в период полного цветения, брали наиболее развитые части растений, по поводу вместилищ, они есть у скабиозы исетской, но мы проводили исследования макроскопических и микроскопических показателей только для того, чтобы идентифицировать, для подтверждения подлинности растений.

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна Ивановна:

Значит вы не находили вместилища?

Соискатель:

Нет.

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна Ивановна:

Последний вопрос, при исследовании компонентного состава методом ГХ МС, вы установили наличие а-туйона, достаточно специфический компонент, он имеет специфическую активность, обладает морфинным действием, планируете ли вы в дальнейшем, для своих экстрактов провести изучение именно специфической токсичности?

Соискатель:

Мы не останавливаемся в плане исследований, мы проводим разработку и лекарственных форм, поэтому это будет закладываться и на токсичность и специфические активности в планы.

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна Ивановна:

Спасибо.

Председатель Диссертационного Совета:

Все Инна Ивановна? Вы удовлетворены ответом?

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна Ивановна:

Да.

Председатель Диссертационного Совета:

Да, пожалуйста вопрос Кайрат Сапарханович.

Доктор философии Жакипбеков Кайрат Сапарханович:

Насколько обоснованность выбора двух видов растений? Почему вы выбрали именно эти виды сырья?

Соискатель:

Кайрат Сапарханович, благодарю за вопрос, позвольте ответить, почему мы остановились на этих двух видах, во первых, скажу немного по истории, в 2001 году проводила лечение сына, тогда в гомеопатической аптеке, мне предложили «Ворсянка» гранулы и сказали, что они против всех кокковых микроорганизмов и оно помогло, это у меня, во-первых, заложились в голове, второй был момент, это когда Раиса Мусулманбековна, мой научный консультант посоветовала семейство Dipsacaceae, и тогда

ворсянка и ворсянковые, мы решили остановиться на этом семействе, и тогда проконсультировавшись с Маргаритой Юлаевной мы остановились на двух видах, произрастающих в Карагандинской области, вообще по Казахстану их 6 видов, но в Карагандинской области их 2, поэтому мы решили взять один менее изученный и один более изученный, чтобы сравнить и посмотреть.

Доктор философии Жакипбеков Кайрат Сапарханович:

Так, следующий вопрос, насколько экономически эффективно будет производить лекарственные препараты из этих двух лекарственных растений?

Соискатель:

Технико-экономическое обоснование, мы только готовим лекарственную форму, поэтому мы не рассчитали пока насколько обоснованным будет, рентабельно ли будет само производство данных углекислотных экстрактов в качестве субстанции для лекарственных форм.

Председатель Диссертационного Совета:

Есть еще вопросы? Ну если нет, тогда я задам вопрос

Какие особенности технологии, разработанных Вами лекарственных средств от других предыдущих исследований?

Соискатель:

Благодарю за вопрос, Убайдилла Махамбетович, разрешите ответить. Наша технология рациональная и мы на основании этой технологии разработали проекты опытно-промышленных регламентов, чтобы получить максимальный выход CO₂-экстрактов.

Председатель Диссертационного Совета:

Хорошо, Будете ли Вы задавать вопросы? Достаточно, да? Сколько было вопросов? 27 вопросов.

Председатель Диссертационного Совета:

Слово предоставляется научному консультанту, Абдуллабековой Раисе Мусулманбековне, доктору фармацевтических наук, профессору кафедры фармацевтических дисциплин и химии, Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды»

Доктор фармацевтических наук, профессор Абдуллабекова Раиса Мусулманбековна:

Уважаемый председатель Диссертационного Совета, члены Диссертационного Совета, коллеги, присутствующие! Работу конечно оценивать Диссертационному Совету, но я хочу охарактеризовать Майру Абыловну Жунусову, много что в характеристике вы сами прослушали, я не буду повторяться, но я особо хочу подчеркнуть ее самостоятельность в проведении исследований. Действительно начиная с выбора темы, вы сейчас сами слышали, оно идет с 2001 года и планирование, и определения места проведения, у нас в университете все это невозможно сделать, при выборе специалистов, методов исследования, все она самостоятельно сделала, работу она самостоятельно писала. Вот я, как консультант, лишь только консультировала, направляла, поэтому я думаю, что она достойна степени PhD доктора и в дальнейшем успехов пожелаем.

Председатель Диссертационного Совета:

Слово предоставляется научному консультанту, кандидату биологических наук, профессору кафедры ботаники Карагандинского государственного университета имени академика Е.А. Букетова, Ишмуратовой Маргарите Юлаевне.

Кандидат биологических наук, профессор Ишмуратова Маргарита Юлаевна:

Уважаемый председатель Диссертационного Совета, члены Диссертационного Совета, присутствующие! Я тоже могу охарактеризовать Майру Абыловну Жунусову с положительной стороны, действительно этот человек очень самостоятельный, то есть все исследования руководились совместно, мы совместно выезжали на природу, я показала правило сбора и в дальнейшем она это проводила самостоятельно, смогла организовать группу студентов, магистрантов из научного кружка, они тоже участвовали при сборе и исследовании объекта и человек, который не требовал держать за ручку, она все делала сама, то есть даю рекомендации, методику, показываю пример, дальше все она делает самостоятельно и постоянно консультировалась, постоянно на связи, поэтому я считаю, что работу она выполнила на достойном уровне и заслужила присуждения искомой степени.

Председатель Диссертационного Совета:

Слово предоставляется Ученому секретарю Диссертационного Совета, доктору философии (PhD), Жакипбекову Кайрату Сапархановичу для оглашения отзыва зарубежного научного консультанта Журавель Ирины Александровны, доктора химических наук, профессора, заведующей кафедрой клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования.

Ученый секретарь Диссертационного Совета:

Жунусова Майра Абыловна закончила в 2010 г. КарГУ имени академика Е.А.Букетова по специальности: «Химическая технология неорганических веществ».

Свою трудовую деятельность Майра Абыловна начинала с должности лаборанта АО НПЦ «Фитохимия», затем младшего научного сотрудника лаборатории химии алкалоидов» АО МНПХ «Фитохимия», с 2012г - работала в должности преподавателя, 2017 – по 2018гг. - старший преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин и химии Карагандинского государственного медицинского университета; с 2019 – по настоящее время – ассистента профессора кафедры фармацевтических дисциплин и химии НАО «Медицинский университет Караганды».

За период обучения в магистратуре (2010 — 2012гг.) при Карагандинском государственном индустриальном университете по специальности «Химическая технология органических веществ», подготовила магистерскую диссертацию: «Фитохимическое исследование *Aconitum monticola* Steinb.».

В 2015 году поступила в докторантуру Карагандинского государственного медицинского университета по специальности «Технология фармацевтического производства».

Диссертация посвящена исследованию дикорастущих растений Центрального Казахстана, разработке проектов нормативных документов и опытно-промышленных регламентов на предлагаемые лекарственные средства.

Актуальность работы не вызывает сомнений. Поставленные цели и задачи выполнены в полном объеме. Результаты, полученные Жунусовой М.А., отличаются новизной и имеют практическую значимость: впервые разработаны проекты нормативной документации на растительное сырье и углекислотные экстракты скабиозы исетской и скабиозы бледно-желтой; разработаны опытно-промышленные регламенты на углекислотные экстракты скабиозы исетской и скабиозы бледно-желтой.

По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, в том числе: 3 - в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 1 статья в международном научном издании, входящем в международные базы данных Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics) и Scopus. Импакт-фактор 0,46; 6 публикаций в материалах международных конференций, 4 из них - в материалах зарубежных конференций.

В период выполнения диссертации, Жунусова М.А. руководила исследовательской работой студентки по специальности «Технология фармацевтического производства», работа которой была отмечена грамотой на V республиканской студенческой конференции в рамках специальности «Технология фармацевтического производства» и была отмечена грамотой в номинации «Лучший доклад».

Зарубежный научный консультант, доктор химических наук, профессор Журавель Ирина Александровна,

Председатель Диссертационного Совета:

Есть ли вопросы к научным консультантам? Вопросов нет.

Какие будут предложения в отношении отзывов?

Поступило предложение все отзывы приобщить к материалам личного дела соискателя. Предложение принимается.

Председатель Диссертационного Совета:

Слово предоставляется Ученому секретарю Диссертационного Совета, доктору философии (PhD), Жакипбекову Кайрату Сапархановичу для оглашения, рецензии официального рецензента, доктору фармацевтических наук, Чучалину Владимиру Сергеевичу, заведующего кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ученый секретарь Диссертационного Совета:

РЕЦЕНЗИЯ

на диссертационную работу Жунусовой Майры Абыловны, «Фармацевтическая разработка лекарственных средств из растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – Технология фармацевтического производства

1. Актуальность темы исследования и ее связь с запросами практики и развития науки и техники

Одним из стратегических направлений развития фармацевтики является поиск новых источников биологически активных соединений и создание на их основе эффективных и безопасных лекарственных средств. Растения в качестве сырья для получения препаратов занимают весьма значимую группу. Фармакотерапевтический потенциал фитопрепаратов определяется химической природой веществ, продуцируемых растениями, и достаточно хорошо изучен. Вместе с тем, новые возможности по использованию таких биологически активных веществ связаны с современными достижениями науки в объяснении механизмов их действия, а также технологическими приемами переработки сырья, ранее широко не применяемыми фармацевтической промышленностью. В настоящее время такие подходы способны «открыть второе дыхание» фитопрепаратов и создать предпосылки качественно иного вектора развития этой области лекарствоведения.

Для любого государства особое значение также приобретает изыскание собственных ресурсов, в т.ч. природных, для создания на их основе конкурентоспособных и доступных лекарственных средств. Республика Казахстан обладает весьма разнообразной флорой со значительной сырьевой базой, многолетним опытом, собственными традициями фитотерапии, а также достаточно развитым научно производственным потенциалом в этой сфере.

Все это определяет высокую актуальность исследования перспективных природных источников, к числу которых можно отнести растения семейства ворсянковых, представители которого выбраны диссертантом в качестве объекта изучения: скабиоза бледно-желтая (*Scabiosa ochroleuca* L.) и скабиоза исетская (*Scabiosa isetensis* L.).

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Жунусовой Майры Абыловны, посвященная фармацевтической разработке лекарственных средств из указанного растительного сырья, полностью отвечает запросам современной науки и практики и соответствует приоритетным задачам национального здравоохранения.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.

В качестве основных научных результатов рецензируемого проекта, укладываемых в рамки требований, предъявляемых к диссертациям на

соискание степени доктора философии по специальности – технология фармацевтического производства, можно выделить следующее:

1) Исследованы сырьевые запасы растений *Scabiosa ochroleuca L.* и *Scabiosa isetensis L.* на территории Центрального Казахстана. Установлены эксплуатационный запас скабиозы бледно-желтой - 31,25 ц, а объем возможного сбора – 18,75 ц. Эксплуатационный запас скабиозы исетской составил 87,83 ц, объем возможного сбора сырья рассчитан на уровне 52,70 ц.

2) Установлены параметры идентификации и нормы качества лекарственного растительного сырья скабиозы бледно-желтой (*Scabiosa ochroleuca L.*) и скабиозы исетской (*Scabiosa isetensis L.*) Разработаны проекты аналитического нормативного документа (АНД) на лекарственное растительное сырье «Скабиоза бледно-желтая трава» и «Скабиоза исетская трава».

3) Установлены параметры получения углекислотных экстрактов из трав скабиозы бледно-желтой, скабиозы исетской: рабочее давление – 69-72 атмосфер, температура – 18-21° С, время экстракции 18 часов. Определен выход экстрактивного комплекса: для *Scabiosa isetensis L.* – 0,57%, *Scabiosa ochroleuca L.* – 0,46%.

4) Определен компонентный состав CO²-экстрактов скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской, включающий α-сантонин, 1.8-цинеол, монотерпеновые кетоны в виде стереоизомеров α- и β-туйона, п-гексадекановая кислота, кампестерол, стигмастерол, гексадекановой кислоты этиловый эфир, линоленовой кислоты этиловый эфир. Идентифицированы терпены и их производные: ароматический монотерпен о-цимен, моноциклический монотерпен 4-терпиненил ацетат, α-терпенилацетат, монотерпеновый циклический спирт, цис-сабиненгидрат; терпинен-4-ол.

5) Разработана технологическая и аппаратурная схемы производства углекислотных экстрактов из *Scabiosa ochroleuca L.* и *Scabiosa isetensis L.* Разработаны проекты опытно-промышленных регламентов на производство углекислотных экстрактов *Scabiosa ochroleuca L.* и *Scabiosa isetensis L.*

6) Установлены показатели и нормы качества углекислотных экстрактов на основании ИК-, УФ-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, ТСХ, ВЭЖХ, минерального анализа золы, качественных реакций. Описаны физико-химические и спектральные показатели α-сантонина. Разработан проект АНД на лекарственные средства: «Скабиозы бледно-желтой экстракт углекислотный» и «Скабиозы исетской экстракт углекислотный». Определен срок хранения углекислотных экстрактов скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской – 18 месяцев (время наблюдения).

7) Установлен уровень цитотоксичности углекислотного экстракта скабиозы исетской в опытах *in vitro* - в концентрациях 10 и 5 мг/мл смертность личинок составляет 78-88%, нетоксичная концентрация 1 мг/мл. Выявлена антимикробная активность углекислотного экстракта *Scabiosa ochroleuca L.* в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* 0586, и умеренную

антимикробную активность по отношению к штаммам *Escherichia coli* (0524), *Bacillus subtilis* (6633), *Candida albicans* (0475), *Candida albicans* (НИЦ 1).

Показано наличие антиоксидантной активности спиртового и водного экстрактов *Scabiosa ochroleuca L.* отхода углекислотной экстракции.

Полученные научные результаты характеризуются высокой теоретической и практической ценностью.

3. Степень обоснованности и достоверности результатов, положений, выводов и заключений соискателя, сформулированных в диссертации.

Достоверность основных положений, выносимых на защиту, выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена значительным объемом экспериментального материала, набором корректных технологических, физико-химических, химических, биофармацевтических методов исследований, использованных автором. Методология исследования строится на комплексном подходе и принципах биофармации, рациональность предлагаемых автором технических решений подтверждается оценкой биологической активности разрабатываемых продуктов. Высокой оценки также заслуживает сквозная стандартизация – от сырья до готовой фармацевтической продукции.

Полученные данные легли в основу проектов нормативной документации, позволяющей идентифицировать и определять качество лекарственного растительного сырья, СО²-экстрактов. Автором предложены и обоснованы оптимальные параметры технологического процесса выделения экстрактивных комплексов скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской, которые апробированы в производственных условиях.

4. Степень новизны материалов диссертации очевидна и заключается в том, что автором впервые проведена оценка запасов *Scabiosa ochroleuca L.* и *Scabiosa isetensis L.* на территории Карагандинской области, обоснованы технология заготовки сырья и его параметры. Автором впервые получены углекислотные экстракты скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской, исследован их компонентный состав и отработана технология получения.

Научный приоритет выполненных исследований защищен 2 изобретениями:

1) Патент на изобретение 33430, МПК А61К 36/35 (2006.01), А61К 133/00 (2006.01), А61К 31/04 (2006.01), В01D 11/00 (2006.01). «Способ получения СО²-экстракта из *Scabiosa ochroleuca (L.)* обладающего противомикробной активностью,

2) Патент на изобретение 33431, МПК А61К 36/35 (2006.01), А61К 133/00 (2006.01), А61К 31/04 (2006.01), В01D 11/00 (2006.01). «Способ получения СО²-экстракта из *Scabiosa isetensis (L.)*, обладающего цитотоксической активностью».

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов

Полученные Жунусовой Майрой Абыловной результаты исследований характеризуются внутренним единством, направленным на достижения

поставленной цели. Диссертационная работа выполнена в соответствии с целями и задачами исследования. Все разделы логически взаимосвязаны и вытекают друг из друга. Заключение основано на полученных научных результатах, которые свидетельствуют об успешном решении всех поставленных задач. Общая цель исследования, сформулированная в диссертации, достигнута.

Диссертация построена традиционно, хорошо иллюстрирована, легко и с интересом читается.

Направленность работы полностью соответствует заявленной по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

Полученные Жунусовой Майрой Абыловной результаты исследований характеризуются внутренним единством, направленным на достижения поставленной цели. Диссертационная работа выполнена в соответствии с целями и задачами исследования. Все разделы логически взаимосвязаны и вытекают друг из друга. Заключение основано на полученных научных результатах, которые свидетельствуют об успешном решении всех поставленных задач. Общая цель исследования, сформулированная в диссертации, достигнута.

Диссертация построена традиционно, хорошо иллюстрирована, легко и с интересом читается.

Направленность работы полностью соответствует заявленной по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи

Проведенные соискателем исследования по созданию лекарственных средств на основе скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской вносят существенный вклад в решение актуальной проблемы – обеспечению населения и здравоохранения Республики Казахстан эффективными, доступными и безопасными лекарственными средствами. Материалы диссертации представляют несомненный практический интерес и могут быть рекомендованы в качестве элементов регистрационного досье на новые лекарственные средства. Считаю целесообразным продолжение работы с целью внедрения предлагаемых продуктов в практическую медицину.

Теоретическая значимость работы заключается в развитии методологии разработки биологически активных продуктов, получаемых из природного сырья методом углекислотной экстракции.

Диссертация также представляет несомненный интерес и перспективу в качестве материалов для подготовки фармацевтических специалистов научно.

7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

Основное содержание диссертационной работы Жунусовой М.А. изложено в 21 опубликованных работах, в том числе: 3 - в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки

Министерства образования и науки Республики Казахстан; 1 статья в международном научном издании, входящим в международную базу данных Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics) и Scopus (импакт-фактор 0,46); 6 - в материалах международных конференций, в том числе 4 - в материалах зарубежных конференций.

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации:

1. Дискуссионным, по нашему мнению, является корректность и обоснованность весьма категоричной формулировки раздела 1.3 «Углекислотная экстракция – безальтернативный метод получения натуральных экологических продуктов».

2. Некоторые иллюстрации приведены не сразу после упоминания в тексте, как это принято, а ниже на несколько абзацев (рисунки 5, 8, 10, 12, 22-23, 53, таблицы 2, 3, 7, 19, не подписаны иллюстрации на с. 76.)

3. Автор утверждает, что им «установлены параметры и нормы качества сырья» (задачи 4, 8 с.123), в то время как по тексту диссертации речь идет об обосновании лишь норм качества. Параметры автор использует стандартные, характерных для соответствующих видов сырья и лекарственной формы.

4. Излишне, на наш взгляд, приводить в соответствующем разделе (с. 6-7), обозначения общепринятых и широко используемых единиц измерения: г, кг, мл, нм, атм. и т.п.

5. Также имеют место отдельные опечатки, стилистические погрешности, технические (необоснованные разрывы таблиц) и орфографические ошибки.

Указанные замечания не умаляют научную новизну и практическую значимость представленной диссертационной работы и не снижают ее положительной и весьма высокой оценки.

В целом диссертация производит впечатление добротного выполненного научно-практического проекта.

9. Заключение

Таким образом, диссертационная работа Жунусовой Майры Абыловны на тему: «Фармацевтическая разработка лекарственных средств из растительного сырья *Scabiosa ochroleuca L.* и *Scabiosa isetensis L.*» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное на достаточно высоком методическом уровне, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии по специальности 6D074800 – Технология фармацевтического производства.

Председатель Диссертационного совета:

Майра Абыловна, Вам предоставляется слово для ответа официальному рецензенту.

Соискатель:

Благодарю Владимира Сергеевича за высокую оценку нашей работы совместной, позвольте ответить на замечания. С замечаниями один, пунктов три и пять мы согласны.

По второму замечанию, по поводу иллюстраций на с.76, то они представляют из себя структурные формулы основных компонентов CO₂-экстрактов, с порядковой нумерацией, на с.75 представлены названия каждого компонента со ссылкой на номер структурной формулы.

По четвертому замечанию, в разделе «ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ» приведены в алфавитном порядке все определения, обозначения и сокращения, встречающиеся по тексту. Это сделано потому, что, диссертация в открытом доступе и доступна для широких масс.

Председатель Диссертационного Совета:

Таким образом, отзыв положительный, спасибо!

Председатель Диссертационного Совета:

Слово предоставляется второму официальному рецензенту, кандидату фармацевтических наук, координатору Центра по созданию Государственной Фармакопеи РК и фармакопеи Евразийского экономического союза Калеловой Римме Арысбековне, г. Алматы.

Официальный рецензент Калелова Римма Арысбековна, кандидат фармацевтических наук:

1. Актуальность темы исследования

В Республике Казахстан реализуются такие Государственные и отраслевые программы, как Стратегия «Казахстан 2050», Концепция по вхождению Казахстана в число 30-ти самых развитых государств мира, Стратегический план развития Республики Казахстан до 2025 года, Государственная программа инфраструктурного развития «Нурлы жол» на 2015-2019 годы, Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016 – 2019 годы, одними из целевых задач которых являются повышение эффективности использования ресурсов и совершенствование инфраструктуры отрасли, обеспечение изученности территории Казахстана с оценкой прогнозных ресурсов, в том числе, увеличение числа наименований лекарственных препаратов из отечественного растительного сырья, развитие отечественной фармацевтической промышленности, строительство новых производственных площадок, а также внесение вклада в удовлетворение потребностей государства в лекарственных препаратах, путем реорганизации имеющихся производств. Создание лекарственных средств из лекарственного растительного сырья является актуальной тенденцией современной фармации, которые не уступают по фармакологической эффективности синтетическим средствам и, как правило, являются более безопасными.

В связи с этим одной из актуальных задач современной технологии фармацевтического производства является разработка новых лекарственных

препаратов на основе сырьевых ресурсов Республики Казахстан, в том числе растительного происхождения.

С целью реализации поставленных задач в этом направлении необходимо проводить полномасштабные исследования по рациональному использованию местного природного сырья.

Разнообразие флоры Казахстана, изучение перспективных источников биологически активных веществ, их стандартизация и внедрение в официальную медицину с целью снижения зависимости от импортных препаратов, является одним из основных стратегических направлений Казахстана в этой области и требует дополнительных глубоких исследований с помощью современных научных методик.

Учитывая вышесказанное, проведение исследований полиморфных растений из семейства *Dipsacaceae*, рода *Scabiosa* с целью их внедрения в медицинскую практику и разработки новых лекарственных средств на их основе является актуальной задачей и соответствует требованиям современной фармацевтической науки.

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Диссертационная работа Жунусовой Майры Абыловны является завершенным научным трудом, оформленным в соответствии с требованиями к оформлению диссертации, изложенным на 139 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, иллюстрированным 47 таблицами и 63 рисунками, содержит список использованной литературы, включающий 175 литературных источников и состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного описанию материалов и методам исследования, пяти разделов собственных исследований, выводов, заключения и практических рекомендаций.

В **введении** автором обоснована актуальность темы научной работы, определены цели и задачи исследований, научная новизна результатов исследования, отражены основные положения, выносимые на защиту, практическая значимость работы.

В **первой главе** диссертантом представлен подробный анализ современного состояния и перспективы развития исследований растений семейства *Dipsacaceae*, обзор растений флоры Казахстана данного семейства, обладающего широким спектром биологической активности (антиоксидантной, антирадикальной, антимикробной, цитотоксической и др.). Жунусовой М.А. проведен анализ данных отечественных и зарубежных исследователей растений из семейства *Dipsacaceae*, рода *Scabiosa* по их общей характеристике, ареалу их произрастания, фитохимическому составу и фармакологической активности. Автором по данным литературного обзора отмечен ряд преимуществ препаратов на основе лекарственных растений перед синтетическими лекарственными препаратами, такие как, низкая токсичность и широкий диапазон их терапевтического действия, а так же низкая вероятность возникновения побочных эффектов и осложнений, описаны исследования химического состава, биологической активности выделенных компонентов из дикорастущих растений, что обуславливает

внедрение их в практическое применение в медицине и открывают новые возможности в разработке новых лекарственных средств на основе возобновляемых растительных ресурсов.

С целью обоснования выбора оптимального способа выделения компонентов из растительного сырья автором представлен обзор традиционных и современных методов выделения СКФЭ (сверхкритическая флюидная экстракция), субкритическая экстракция растворителями, ускоренная экстракция жидкими растворителями), ультразвуковая и микроволновая экстракция, СВЧ, ВЧ и др.) и в сравнительном аспекте представлены данные, обуславливающие их преимущества и недостатки. Обосновано преимущество углекислотной экстракции как безальтернативного метода получения продуктов, достоинством которого являются высокая экстракционная способность, скорость извлечения, избирательность.

При выборе метода извлечения БАВ из растительного сырья внимание автора привлекла экстракция сжиженным газом, пищевой жидкой углекислотой в режиме докритической экстракции как метод получения универсальных CO₂ – экстрактов с представлением его преимуществ и обоснования выбора данного метода в научной работе.

Анализ литературных данных по исследованию условий произрастания, изучению компонентного состава и биологической активности выделенных веществ из растений семейства *Dipsacaceae*, показал, что разработка лекарственных средств из растений семейства *Dipsacaceae* является перспективным направлением фармацевтической технологии.

Во второй главе Жунусовой М.А. описаны материалы и объекты исследований, препараты сравнения и стандартные образцы, тест-объекты, использованные для проведения научных исследований, в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, Международной фармакопеи, Европейской и Британской фармакопей, Фармакопеи США, Государственной Фармакопеи СССР XI, АНД РК и других нормативных документов, действующих на территории Республики Казахстан.

В третьей главе диссертации приведены результаты фармакогностического изучения травы *Scabiosa ochroleuca*, *Scabiosa isetensis*, произрастающей в Карагандинской области, их урожайность и сырьевые запасы на территории Центрального Казахстана, технологическая схема заготовки растений, изучены макро- и микроскопические особенности растений. Автором установлено, что сырье обоих видов скабиозы хорошо идентифицируется по ряду морфологических показателей: форма и размер соцветий, цвет и тип ветвления стеблей, форма и цвет листьев, форма чашелистиков, форма, цвет и размер цветков; проведено изучение анатомического строения частей растений, выявлены особенности строения эпидермиса и поперечного среза и установлены диагностические признаки исследуемых видов сырья.

Научную ценность представляет проведенная автором работа по фитохимическому составу растительного сырья скабиозы исетской и скабиозы бледно-желтой. Установлено, что общее количество макро-, микро- и ультрамикроэлементов составляет 59 элементов, наличие терпеноидов и сесквитерпенового лактона α -сантонина, при этом количественное содержание α -сантонина в сырье скабиозы исетской в 2,2 раза больше, чем в сырье скабиозы бледно-желтой. Изучен минеральный состав исследуемых видов растительного сырья.

Диссертантом определены параметры качества, разработаны проекты АНД РК, регламентирующие качество лекарственного растительного сырья скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской в соответствии с требованиями ГФ РК.

Исследования по определению срока хранения растительного сырья проводили методом долгосрочных испытаний на трех сериях сырья, на основании которых установлен срок хранения ЛРС скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской, соответствующий 18 месяцам при температуре $18\pm 2^\circ\text{C}$; влажности $60\pm 5\%$. Образцы сырья подвергались проверке по показателям качества в соответствии с АНД РК на сырье.

Четвертая глава посвящена получению углекислотных экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. методом докритической углекислотной экстракции на базе ТОО «Фито-Аромат» и последующим изучением полученных экстрактов, основанном на выборе параметров углекислотной экстракции, исследовании компонентного состава углекислотных экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L., *Scabiosa isetensis* L. с помощью современных инструментальных методов анализа (хромато-масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, ВЭЖХ). Полученные автором данные по исследованию экстрактов подтверждают о присутствии в них карбоновых кислот и эфиров, жирных кислот, терпеноидов, спиртов, их производных, антиоксидантов, которые могут быть взяты за основу при дальнейшей разработке лекарственных форм.

Проведены исследования на присутствие тяжелых металлов (цинк, кадмий, свинец, медь) в углекислотных экстрактах *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. методом инверсионной вольтамперометрии, которые показали, что в изучаемом растительном сырье их содержание не превышает пределы допустимых норм.

На основе анализа термического разложения углекислотных экстрактов методом термогравиметрии (TGA) и дифференциального сканирующего калориметра с целью изучения стабильности углекислотных экстрактов скабиозы исетской и скабиозы бледно-желтой установлено, что температурный интервал от начала деструкции до полного выгорания образцов находится в диапазоне от 52°C до 369°C и подтверждает возможность хранения углекислотных экстрактов в естественных условиях.

В пятой главе диссертантом представлен технологический процесс производства углекислотного экстракта скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской, полученного в докритических условиях на базе ТОО «Фито-

Аромат» в соответствии с требованиями GMP (Надлежащая производственная практика). На основании полученных результатов разработаны проекты опытно-промышленных регламентов на производство CO₂-экстрактов скабиозы бледно-желтой (*Scabiosa ochroleuca*) и скабиозы исеткой (*Scabiosa isetensis*), что несомненно подтверждает ценность данного исследования.

В шестой главе на основании спецификации качества Жунусовой М.А. разработаны проекты АНД РК на субстанции CO₂ – экстрактов скабиозы бледно-желтой (*Scabiosa ochroleuca*) и скабиозы исеткой (*Scabiosa isetensis*), регламентирующие перечень показателей качества и их регламентируемые нормы с применением ИК-, УФ-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, ТСХ, ВЭЖХ, минерального анализа золы, качественных реакций в соответствии с требованиями ГФ РК, а также на основании проведенных долгосрочных испытаний установлен срок хранения для каждого вида углекислотных экстрактов.

Седьмая глава посвящена изучению биологической активности *in vitro* углекислотных экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. Согласно представленному обзору литературы данное направление исследований является весьма перспективным и дает предпосылки для дальнейших исследований, в плане разработки лекарственных форм на основе углекислотного экстракта скабиозы и применения их в технологии лекарств и фармацевтической промышленности, расширив номенклатуру лекарственных средств на основе отечественного сырья растительного происхождения.

Автором проведены исследования цитотоксичности указанных углекислотных экстрактов на разных тест-объектах, их токсичности, антимикробной и антимикотической активности, антирадикальной активности CO₂-экстрактов, а также исследование суммарной антиоксидантной активности экстрактов из вторичного сырья углекислотной экстракции скабиозы бледно-желтой методом инверсионной вольтамперометрии.

По результатам исследования биологической активности углекислотных экстрактов автором установлено, что активность экстрактов обусловлена синергетическим эффектом (ингибируя или наоборот усиливая действие отдельных веществ).

Таким образом, все главы диссертации логически связаны между собой и завершается заключением, в котором отражена суть основной части настоящего научного исследования.

Диссертация Жунусовой М.А., по целям и задачам, по самому дизайну исследования 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

Высокую степень обоснованности и достоверности результатов,

выводов и заключения подтверждают результаты диссертационной работы, полученные с использованием инновационных методов научных исследований (химические, физические, физико-химические, фармакогностические, фармако-технологические, биологические, микробиологические, фармакопейные и нефармакопейные, статистические), с применением современного оборудования (атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, ИК-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, хромато-масс-спектрометрии, ТСХ, ВЭЖХ, ГХ), доказательной базы экспериментальных исследований, методик статистической обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий. Полученные фактические экспериментальные данные подтверждены наглядным материалом в виде 47 таблиц и 63 рисунков. На основании полученных результатов действуют 2 охранных документа (патенты на изобретение). Выводы и заключение, сформулированные соискателем, полностью отражают полученные научные результаты, а решение поставленных задач подтверждают достижение цели.

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

В диссертационной работе Жунусовой М.А. впервые проведена полномасштабная оценка сырьевых запасов *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. на территории Карагандинской области; разработана технология заготовки указанных видов растительного сырья; в результате фармакогностического исследования сырья определены макроскопические и микроскопические особенности растения *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.

Впервые получены углекислотные экстракты из *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.; исследован компонентный состав углекислотных экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.

Автором впервые разработана технология производства углекислотных экстрактов *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L., на основании полученных результатов разработаны проекты опытно-промышленных регламентов на производство углекислотных экстрактов.

На основании проведенных экспериментов по исследованию биологической активности *in vitro* установлено, что экстракты *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. обладают высокой противомикробной и цитотоксической активностью и безопасны. Новизна научной работы подтверждена 2 действующими охранными документами:

1) Патент на изобретение №33430, МПК А61К 36/35 (2006.01), А61К 133/00 (2006.01), А61К 31/04 (2006.01), В01Д 11/00 (2006.01). «Способ получения CO₂-экстракта из *Scabiosa ochroleuca* (L.) обладающего противомикробной активностью». - №2017/0665.1; заявл. 11.08.2017; опубл. 01.02.2019;

2) Патент на изобретение №33431, МПК А61К 36/35 (2006.01), А61К 133/00 (2006.01), А61К 31/04 (2006.01), В01Д 11/00 (2006.01). «Способ получения CO₂-экстракта из *Scabiosa isetensis* (L.), обладающего

цитотоксической активностью». - №2017/0666.1; заявл. 11.08.2017; опубл. 01.02.2019.

Таким образом, работа содержит достаточную степень новизны основных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов

Поставленные цели и задачи соответствуют полученным результатам и выводам исследования, а актуальность и научная новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, объединены высокой степенью внутреннего единства полученных результатов. Структура и объем научной работы, методы анализа и исследования адекватны поставленной цели и логично связаны между собой.

6. Направленность полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы

Результаты комплексных исследований Жунусовой М.А. с целью разработки и стандартизации новых лекарственных средств, обладающих значительной фармакологической активностью из отечественного растительного сырья «Скабиоза бледно-желтая трава», «Скабиоза исетская трава», широко применяющиеся в традиционной медицине и располагающие достаточными запасами на территории Казахстана, разработка нормативной документации на сырье и углекислотные экстракты скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской являются начальным этапом к решению одной из основных задач Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2015-2019 годы в развитии фармацевтической промышленности импортозамещения фармацевтической и медицинской продукции на базе современных технологий в соответствии с международными стандартами GMP.

В этой связи научная работа Жунусовой М.А. носит актуальный характер.

Автором в результате проведенных исследований определены сырьевые

запасы *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. на территории Карагандинской области. На основании полученных результатов рекомендовано лекарственное растительное сырье *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. в качестве лекарственного средства.

Разработана рациональная технология получения углекислотных экстрактов скабиозы бледно-желтой и скабиозы исетской для дальнейшей разработки лекарственных форм. Результаты проведенного исследования направлены на практическое использование, что подтверждается действующими патентами на изобретение:

- №33430, МПК А61К 36/35 (2006.01), А61К 133/00 (2006.01), А61К 31/04 (2006.01), В01D 11/00 (2006.01). «Способ получения CO₂-экстракта из *Scabiosa ochroleuca* (L.) обладающего противомикробной активностью». - №2017/0665.1; заявл. 11.08.2017; опубл. 01.02.2019;

- №33431, МПК А61К 36/35 (2006.01), А61К 133/00 (2006.01), А61К 31/04 (2006.01), В01D 11/00 (2006.01). «Способ получения CO₂-экстракта из

Scabiosa isetensis (L.), обладающего цитотоксической активностью». - №2017/0666.1; заявл. 11.08.2017; опубл. 01.02.2019.

Разработаны проекты АНД РК на вышеуказанные виды сырья, а также субстанции «Скабиозы бледно-желтой экстракт углекислотный», «Скабиозы исетской экстракт углекислотный».

Диссертантом представлены проекты опытно-промышленного регламента на:

- производство CO₂ - экстракта скабиозы исетской (*Scabiosa isetensis*), полученного в докритических условиях;

- производство CO₂ - экстракта скабиозы бледно-желтой (*Scabiosa ochroleuca*), полученного в докритических условиях.

Результаты научно-исследовательской работы:

а) по фармакогностическому изучению надземных органов *Scabiosa isetensis* и *Scabiosa ochroleuca* внедрены в учебный процесс кафедры ботаники по дисциплине «Фармакогнозия» для студентов специальности 5В070100 – «Биотехнология»;

б) по подбору оптимальных условий (температура, давление) экстрагирования с достижением максимального выхода экстракта внедрены в ТОО «Фито-Аромат».

В целом, полученные автором результаты являются значительным научным вкладом в систему отечественного фармацевтического производства лекарственных препаратов на растительной основе.

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

По материалам диссертации опубликовано 21 научных работ, в том числе получены 2 патента РК на изобретение. Основные положения, результаты, выводы и заключения подтверждены научными работами в изданиях, опубликованных в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (3 статьи), в зарубежном научном издании, входящем в международные базы данных Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics) и Scopus (1 статья).

8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Наряду с достоинствами диссертационной работы Жунусовой М.А., имеются следующие замечания и рекомендации по оформлению данной работы:

- в разделе «ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ» использованы некоторые некорректные сокращения, не являющиеся общепринятыми (сокращенное название на латинском, а расшифровка на русском), например:

ASE – ускоренная экстракция жидкими растворителями

DSC – метод дифференциального сканирующего калориметра

DTG – скорость потери массы

Ph.Eur. – *The European Pharmacopoeia*

SB – углекислотный экстракт скабиозы бледно-желтой

SBw – отход углекислотной экстракции скабиозы исетской

SI - углекислотный экстракт скабиозы исетской

SIw – отход углекислотной экстракции скабиозы исетской

SVD – алгоритм сингулярного разложения

TGA – метод термогравиметрии

TG – термические кривые потери массы

- в введении рекомендуется ссылаться на актуальную версию Стратегического плана развития Республики Казахстан 2025;

- в разделе 2 «Материалы и методы» на стр. 36 название подраздела указано некорректно («Препараты сравнения»), учитывая, что в перечне имеются не только препараты, но РСО, СО, реагенты, сырье;

- в разделе 2 «Материалы и методы» на стр. 37 (далее по всему тексту, при необходимости) следует ссылаться на актуальные версии ведущих фармакопей ЕФ 9.0, ФСША 41, например, указано:

• *Бутилгидроксианизол*. $C_{11}H_{16}O_2$. (*Mr* 180,3). 144233 [25013-16-5] (Ph.Eur.,7.0, 2010, Vol.2, p.1531);

• *Дактиномицин*. *Актиномицин D*. $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$. (*Mr* 1255,42) [50-76-0]. (USP 35, Official Monographs, 2012, p.2803).

- в разделе 3, стр. 63, 64, 65 подраздел **3.5** Определение параметров качества на растительное сырье *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L. в таблице 7, 8, 9, 10 «Результаты товароведческого анализа травы скабиозы бледно-желтой, скабиозы исетской» не отражены данные по тяжелым металлам и мышьяку, что требует обоснования;

- в разделе 3, стр. 64 необходимо корректно указывать регламентируемые нормы и гармонизировать с фармакопейными требованиями по оформлению: принято писать «не более» вместо знака «<», например, в тексте указано: *тяжелые металлы*: кадмия – <0,01 мг/кг, свинца – 1,33 мг/кг, ртути – 0,003053 мг/кг (ГФ РК, т. 3, 2.4.27).

- в разделе 3, стр. 66, 68 в таблицах 11, 12 – Спецификация качества травы *Scabiosa ochroleuca* L.,– Спецификация качества травы *Scabiosa isetensis* L. следует заменить наименование графы «нормируемые отклонения» на «регламентируемые нормы» и так по всему тексту диссертации;

- целесообразно раздел 5 «Разработка технологии производства углекислотных экстрактов из *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.», а также разработку СП и аналитического нормативного документа по качеству на растительное сырье и экстракты, полученные в докритических условиях, подтвердить данными по валидации или верификации;

- уместно было бы дополнить диссертационную работу полными версиями АНД РК;

- титульный лист АНД РК следует привести в соответствие с требованиями приказа №754: наименование ЛРС, название производящего растения, название семейства, время сбора или фаза вегетации

- следует указывать сокращенное название аналитического нормативного документа в Республике Казахстан в соответствии с требованиями приказа №754 - АНД РК;

- в тексте встречаются опечатки и стилистические неточности на страницах: 7, 10, 36, 37, 39, 40, 42, 43, 46, 47, 63, 64, 65, 66, 68, 67, 69, 70, 73, 111, 123, 124, 125, 127.

Вопросы:

1. Соблюдались ли требования международного стандарта при сборе и заготовке сырья?

2. Планируется ли в дальнейшем разработка проектов промышленных регламентов на производство углекислотных экстрактов с соблюдением ПРАВИЛ надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения (УТВЕРЖДЕНЫ Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 г. № 15)

3. В чем новизна при разработке АНД РК на сырье и экстракт, если были использованы фармакопейные методики?

4. Имеются данные по валидации производственного процесса и аналитических методик, а также данные верификации (в случае использования фармакопейных методик)?

Однако следует отметить, что вышеуказанные рекомендации и замечания и возникшие вопросы в ходе рецензирования, не носят принципиального характера, не снижают научного и практического значения диссертационной работы.

9. Заключение

Диссертационная работа PhD докторанта Жунусовой Майры Абыловны по теме: «Фармацевтическая разработка лекарственных средств из растительного сырья *Scabiosa ochroleuca* L. и *Scabiosa isetensis* L.», представленная на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства», представляет собой самостоятельно выполненный на высоком уровне квалифицированный, законченный научный труд, с внедрением в практическую фармацию новых видов отечественного сырья.

По поставленной цели, задачам, объему, научной новизне, практической значимости, а также полученным результатам, научная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора философии.

Председатель Диссертационного Совета:

Майра Абыловна, Вам предоставляется слово для ответа официальному рецензенту.

Соискатель:

Уважаемая Римма Арысбековна, благодарю за высокую оценку моей работы! Разрешите ответить на ваши замечания и вопросы.

По первому, третьему, четвертому, шестому, седьмому, одиннадцатому, двенадцатому замечаниям мы согласны.

По второму замечанию, в разделе «Введение» мы ссылаемся на некоторые из задач Государственных программ, в том числе и «Стратегического плана развития Республики Казахстан до 2020 года». По информации с Официального информационного ресурса Премьер-Министра Республики Казахстан, по состоянию на 2017 год, Основные программные задачи и целевые индикаторы Стратегического плана до 2020 года были досрочно исполнены, оставшиеся реализуются через государственные программы и стратегические планы госорганов.

На период выбора темы диссертации, а это был 2015 г., программа была актуальна.

По пятому замечанию, нами был определен минеральный состав с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, на базе региональной университетской лаборатории инженерного профиля «ИРГЕТАС» Восточно-Казахстанского технического университета им. Д. Серикбаева. Определены были 59 элементов, в том числе кадмий, свинец, ртуть, мышьяк. Числовые данные приводятся под таблицами, на с. 63-65, так как они не поместились в таблицу, я их вынесла в текст.

По восьмому замечанию, Исследования по верификации или валидации не входили в задачи исследования.

По девятому замечанию, АНД РК разрабатывается на основании Спецификации качества на лекарственные средства, растительное сырье и углекислотные экстракты, которые представлены в тексте диссертации.

По десятому замечанию, Приказ №754 «Правила составления, согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств». Он распространяется на производителей лекарственных средств, их доверенных лиц и организации Республики Казахстан, разрабатывающих, осуществляющих экспертизу нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств, представляющих лекарственное средство на государственную регистрацию или перерегистрацию в Республике Казахстан, в соответствии с этим мы являемся исследователями, а не производителями, поэтому такой титульный лист представили в диссертации.

По первому, из поставленных вопросов разрешите ответить, о соблюдении требования международного стандарта при сборе и заготовке сырья, позвольте ответить. Мы соблюдали эти требования. Согласно утвержденных правил надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения сырья растительного происхождения, сбор сырья должен производиться с учетом предварительного инструктажа по ботанике, у меня научный консультант, профессор кафедры ботаники, и она проинструктировала прежде чем мы начали работать с данным видом сырья.

Сушку сырья проводили в чистых и хорошо вентилируемых помещениях, для этого у нас были организованы в КГМУ, помещения

проветриваемые, но часть сырья мы сушили на открытом воздухе. Сбор сырья проводили на территории, далеко удаленных от промышленных городов и населенных пунктов, а это горы Улытау, горы Буйратау, Корнеевские леса. При сборе отмечались заросли и точные координаты. Оба вида не относятся к категории редких или исчезающих, поэтому сбор не наносил вреда природным популяциям. При сборе заготавливали хорошо развитые и не поврежденные растения, в сухую погоду, днем после высыхания росы в период с 11 до 17.00 вечера. При сборе заготавливали не более половины надземных частей растений, чтобы не нанести урон заросли. Хранение после сушки вели в стандартной бумажной таре, крафт-пакеты.

По второму вопросу, в рамках коммерциализации мы планируем разработку промышленных регламентов на производство углекислотных экстрактов с соблюдением правил надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения.

По третьему вопросу, АНД РК на растительное сырье и экстракт разработаны для подтверждения практической значимости диссертационного исследования, а не новизны.

Председатель Диссертационного Совета:

Римма Арысбековна, Вы удовлетворены ответом соискателя?

Официальный рецензент Калелова Римма Арысбековна, кандидат фармацевтических наук:

Да! Удовлетворена!

Председатель Диссертационного Совета:

Таким образом, отзывы все положительные, спасибо всем рецензентам! Переходим к обсуждению диссертационной работы.

Председатель Диссертационного Совета:

Кто желает выступить? Вам слово, Роза Амиржановна.

Доктор химических наук, профессор Омарова Роза Амиржановна:

Мне работа в целом очень понравилась, такая цельная, именно научная работа, традиционная можно сказать работа, в направлении технологии растительных лекарственных форм, вот все абсолютно аспекты, которые касались изучения, как самого лекарственного растительного сырья, так и каких-то новых лекарственных форм, приготовленных из этого растительного сырья, все они были рассмотрены диссертантом. И это четко, ни сколько из доклада можно было узнать, сколько из того отзыва, который сделала Римма Арысбековна, потому что она ее полностью разобрала и нечего добавить, со всем, что вы сказали, я вполне согласна, я так же оцениваю эту работу на достаточно высоком уровне, но я считаю, что не совсем верным сформулированы некоторые положения, которые она вынесла на защиту и они не совсем верно отражены в диссертационной работе, но в целом работа выполнена хорошая, большая и по объему, и по количеству публикаций, которые показывают достаточно полную апробацию этой работы, по тем двум патентам, которые она получила, говорит о том, что имеется большой потенциал практической значимости этой работы, то есть у работы есть потенциал коммерциализации, а следовательно и большого

вклада в развитие фармацевтической промышленности нашей Республики и я естественно поддерживаю эту работу, проголосовав «за».

Председатель Диссертационного Совета:

Пожалуйста, слово Инне Ивановне!

Доктор фармацевтических наук, профессор Тернинко Инна Ивановна:

Спасибо за слово предоставленное! Казахстан – это рай для фармакогноста, потому что везде, куда ни пойдешь встречаешь эндем. Нигде в мире наверное нет такого количества уникальных растений и поэтому любая работа фармакогностическая, выполненная на достойном уровне, аналогичная той работе, которую мы заслушали сегодня, она заслуживает внимания, она уникальна, потому что взято растение, которое до этого не было исследовано, конечно у меня тоже возникают ряд условных моментов по поводу валидации, по поводу оценки качества сырья, например ГХ МС можно сказать это «пристрелочный метод», с помощью которого мы можем видеть реперспективу всего, но мы не останавливаемся сегодня на доказательной медицине, но все это не умаляет достоинство работы, наоборот, мы можем говорить, что она интересна, она вызывает живую дискуссию, она дает возможность дискутировать и говорить, и это ставит диссертанта на дальнейшее и наша работа не будет остановлена и позитивным является тот момент, что диссертант на собственном опыте выбрал себе тему, это очень интересно, новый подход и конечно же я поддерживаю работу.

Председатель Диссертационного Совета:

Спасибо вам огромное, приятны ваши сообщения про Казахстан, следующее слово предоставляется Гульмире Сериковне!

Доктор химических наук, профессор Ахметова Гульмира Сериковна:

Диссертационная работа Жунусовой Майры Абыловны, конечно проведена очень интересная работа и представляет собой цельное научное исследование, которое обладает внутренним единством. Сама по себе работа очень актуальная, поскольку она связана с изысканием и поиском новых лекарственных препаратов на основе растительного сырья, именно отечественного растительного сырья флоры Казахстана, поэтому проведена очень трудоемкая, скрупулезная, тщательная работа, логически завершенная, я присоединяюсь к общему мнению, поддерживаю работу, считаю что диссертационная работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертационным работам и сам диссертант достойна присуждения степени доктора философии.

Председатель Диссертационного Совета:

Слово предоставляется Калдыбаю Жайлауовичу!

Доктор химических наук, профессор Пралиев Калдыбай Жайлауович:

Я полностью согласен со всем тем, что было сказано и рецензентами, работа очень хорошая, объемная, довели работу до того, что впервые они

разработали опытно-промышленный регламент, это означает, что работу можно внедрить в фармацевтическое производство, экстракты углекислотные готовы к внедрению в промышленное производство, с последующим проведением клинических исследований, доклиника завершена в какой-то степени, не полностью, надо доработать, доклиника и клиника всесторонней, потом после получения разрешения с Минздрава идет этап клинических исследований, то есть до внедрения далеко, но они уже сделали технологию, сделали опытно-промышленный регламент, я полностью согласен с хорошими отзывами, согласен, работа большая, объемная, трудоемкая и автор заслуживает присуждения искомой степени доктора философии по специальности - «Технология фармацевтического производства».

Председатель Диссертационного Совета:

Вам слово, Гульбарам Омаргазиевна!

Доктор фармацевтических наук, профессор Устенова Гульбарам Омаргазиевна:

Уважаемые коллеги! Я хотела бы тоже поддержать сегодня диссертанта, оценить положительно работу, я думаю, что сам объект исследования очень интересен, потому что мы сегодня видим, что спектр фармакологического действия действительно очень широкий, начиная от противовоспалительного и заканчивая мочегонным эффектом, то есть это источник, та фитосубстанция, на основе которой в последующем можно будет разработать ряд новых лекарственных средств, фитопрепаратов, которые будут применяться в медицинской практике. Я в целом тоже поддерживаю, работа интересная, дизайн исследования был представлен в полном объеме, фактически все фрагменты выполнены, единственное у меня будет несколько рекомендаций, в следующий раз, пожалуйста, учитывать, что технологическую схему нужно разрабатывать в соответствии с требованиями GMP, что там должны быть контрольные точки, которые надо учесть, и в количественном содержании, всегда в спецификациях качества, представлять именно то соединение, которое было извлечено в наибольшем количестве. Остальные замечания не умаляют достоинства работы, благодарю за внимание!

Председатель Диссертационного Совета:

Слово Кайрату Сапархановичу!

Доктор философии Жакипбеков Кайрат Сапарханович:

Я тоже, в принципе, согласен с коллегами, работа проведена очень большая, можно сказать огромная, тем более исследование отечественных лекарственных растений сейчас у нас в приоритете, на основании отечественных субстанций Министерством обозначается как приоритетная на дальнейшее развитие. У меня тоже есть маленькое предложение, чтобы следующими докторантами включалось технико-экономическое обоснование, так как разработка растительных трав, чтобы не была наукой ради науки и соответствовало коммерциализации. В принципе работа очень хорошая, интересная, скабиоза произрастает на территории Центрального

Казахстана, а Центральный Казахстан самая большая территория. Я согласен с коллегами.

Доктор фармацевтических наук, профессор Датхаев Убайдилла Махамбетович:

Все члены Диссертационного совета высказались, есть ли у присутствующих слово? Хорошо, если нет, тогда я скажу, как Председатель Диссертационного Совета. Работу мы приняли и больше месяца она висит на сайте Диссертационного совета, все многие ознакомились, посмотрели, много просмотров, в том числе и я после работы просматривал каждый день. Отличается эта работа тем, что она более глубоко изучена именно с лекарственного растения. Бывают работы, которые делаются там понемногу, там понемногу, она изучила как лекарственное растительное сырье, только остается дальнейшая разработка лекарственных форм. Как человеку ей не легко, с другого города, волнуется. Самое главное, в работе есть акт внедрения в учебный процесс и в производство, есть акты разработки лекарственных средств на экстракты, есть патенты, подтверждающие новизну, полностью соответствует диссертационной работе и так как у нас автономный Диссертационный совет, мы должны серьезно отнестись и сегодняшним решением присуждаем степень и поэтому я тоже поддерживаю о присуждении степени доктора философии по технологии фармацевтического производства.

Председатель Диссертационного Совета:

Кто ещё желает выступить? Желających нет.

Тогда слово для ответа неофициальным рецензентам предоставляется Майре Абыловне!

Соискатель:

Глубокоуважаемый Председатель Диссертационного совета, члены Диссертационного совета, научные консультанты, оппоненты и присутствующие. Хочу поблагодарить вас за высокую и объективную оценку нашего совместного труда, все ваши пожелания в дальнейшем я постараюсь, конечно, претворить в жизнь, продолжая научную работу в этом направлении. Спасибо за замечания, за рекомендации, за все предложения, которые сегодня прозвучали. Согласна с замечаниями и буду учитывать в будущем.

Председатель Диссертационного Совета:

Обсуждение диссертационной работы закончено. Для проведения тайного голосования поступило предложение избрать счетную комиссию.

Какие будут предложения? Предлагаем избрать счетную комиссию в составе профессора Пралиева К.Ж., профессора Ахметовой Г.С. и профессора Устеновой Г.О..

После перерыва.

Председатель Диссертационного Совета:

Для оглашения результатов тайного голосования слово

предоставляется председателю счетной комиссии Пралиеву КалдыбаюЖайлауовичу!

Председатель счетной комиссии:

Уважаемый председатель! Уважаемые члены Диссертационного Совета! Протокол №1 заседания счетной комиссии Диссертационного Совета по Фармации по специальностям 6D110400 – «Фармация» и 6D074800 – «Технология фармацевтического производства» при Казахском национальном медицинском университете имени С.Д. Асфендиярова от 28 сентября 2019 года. Комиссия, избранная для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Жунусовой Майры Абыловны на соискание степени доктора философии (PhD). Результаты голосования по вопросу присуждения ученой степени доктора философии (PhD) Жунусовой Майре Абыловне: «за» - 7, «против» - нет, недействительных бюллетеней – нет.

Я поздравляю прежде всего диссертанта, научного руководителя, Диссертационный совет вместе с Председателем, и весь университет за то, что они впервые в истории университета на правах решающего голоса решают, уже сегодня мы проголосовали и в течение 10 дней она получит диплом, никакого ВАКа не надо, это говорит о высоком престиже самого Диссертационного совета перед ВАКом, не каждому дают такое право, автономно присуждать ученую степень, поэтому поздравляю с автономностью нашей работы и в дальнейшем успехов в плане оценки диссертационных работ наших соискателей.

Председатель Диссертационного Совета:

Есть предложение утвердить протокол счетной комиссии открытым голосованием. Кто за данное предложение, прошу голосовать. Кто против? – Нет. Кто воздержался? – Нет.

Протокол счетной комиссии утверждается единогласно.

Теперь мы можем поздравить вас, Майра Абыловна, с успешной защитой, наш Диссертационный Совет Вам присвоил степень доктора философии по специальности – Технология фармацевтического производства. Спасибо вам большое и нам остается представить наше решение на утверждение ректору нашего университета.

Председатель

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

 Датхаев У.М.

**Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор философии (PhD)**

 Жакипбеков К.С.

28 сентября 2019 г.