

КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН
САЛАМАТТЫК САКТОО
МИНИСТРИГИ

И.К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ
КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК
МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ

720020, Кыргыз Республикасы,
Бишкек ш., И.К. Ахунбаев көч., 92
тел.: 54 58 81, факс: 54 58 54, 54 58 59
e-mail: akhunbaevksma@yandex.com
<http://kgma.kg>



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И.К. АХУНБАЕВА

720020, Кыргызская Республика,
г. Бишкек, ул. И.К. Ахунбаева, 92
тел.: 54 58 81, факс: 54 58 54, 54 58 59
e-mail: akhunbaevksma@yandex.com
<http://kgma.kg>

27.06.18 № 29-1/1314

на № _____ от _____



Высшая аттестационная
Комиссия Кыргызской Республики

Диссертационный совет Д 03.17.558 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Институте биотехнологии НАН КР направляет документы **Исмаилова Исабека Зайлидиновича**, защитившего диссертацию на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radix Graupia Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств на заседании диссертационного совета 22 июня 2018 года, протокол № 7.

Приложение: диссертация – 1 экз.;
документы по описи.

Зам. председателя

Диссертационного совета

Д 03.17.558, д.вет.н., профессор  А.Т. Жунушов

Исполнитель: доц. Сабирова Т.С.
тел.: 543-133

ЛИЦЕНЗИОННЫЙ ДОГОВОР

г. Бишкек

" ____ " ____ 201 ____ г.

Исидилов Исканбек Заирович
(Фамилия, имя, отчество) именуемый в дальнейшем "Лицензиар", с одной стороны, и Виктор
аттестационная комиссия Кыргызской Республики, именуемое в дальнейшем "Лицензиат", в лице
заместителя председателя Тыналиевой Бахыт Карыбековны, действующей на основании
Положения о ВАК КР, с другой стороны, заключили настоящий Лицензионный договор (Далее
«Договор») о нижеследующем:

1. Предмет договора

Лицензиар предоставляет Лицензиату право на включение в Электронную библиотеку
диссертаций Национальной библиотеки Кыргызской Республики (ЭБД КР) в открытом доступе на
сайте НБ КР в сети Интернет как части полнотекстовой базы данных следующих произведений
(нужное выбрать):

1. своей кандидатской диссертации, 2. своей докторской
диссертации, 3. автореферата своей диссертации

на тему (вписать): Науковедческие основы и компьютерная обработка
технологии компьютерной обработки информации в сфере управления
на основе применения методов ЭВМ Мухитов Р.М. информационные ресурсы и форматы
именуемых (ого, ой) в дальнейшем "Диссертация/Автореферат", и использовании
воспроизведенного в электронной форме материала в обусловленных настоящим Договором
пределах начиная с момента подписания договора и в течение его срока действия.

2. Права и обязанности сторон

2.1. Лицензиаром по настоящему Договору предоставляются безвозмездно следующие
права:

- 2.1.1. Перевод произведения (ий) в электронную форму;
2.1.2. Изготовление резервных электронных копий Диссертации/Автореферата или их
частей для внутреннего пользования;
2.1.3. Предоставление электронной копии Диссертации/Автореферата в открытом
доступе на сайте НБ КР в сети Интернет как части полнотекстовой базы данных
Электронной библиотеки диссертаций НБ всем пользователям Интернет;
2.1.4. Копирование любых частей Диссертации/Автореферата на бумажный или
электронный носитель и предоставление копий любых частей на бумажном или
электронном носителе по заказам читателей на платной основе без предоставления
отчета об использовании Диссертации/Автореферата Лицензиара и без выплаты
вознаграждения Лицензиару;
2.1.5. Дополнительные права: _____

2.2. Лицензиар сохраняет за собой право использовать самостоятельно или
предоставлять аналогичные права на использование Диссертации/Автореферата третьим лицам.

2.3. (Заполняется в случае передачи Лицензиаром Лицензиату
электронной версии Диссертации/Автореферата).

Лицензиар передает Лицензиату файл(ы), содержащие (нужное отметить):
полную / неполную электронную версию диссертации/автореферата
в форматах) _____

(указываются форматы)

«на диске, / по электронной почте / иным способом _____ (нужное
отметить),

указать электронный адрес отправителя

и гарантирует идентичность переданного полного текста "Диссертации/Автореферата,
поступившей Лицензиату.

3. Ответственность сторон

- 3.1. Ответственность Сторон определяется в соответствии с действующим законодательством КР.
- 3.2. Лицензиар несет ответственность за соответствие электронной копии оригиналу Диссертации/Автореферата.

4. Разрешение споров

- 4.1. Все споры и разногласия, которые могут возникнуть между сторонами по вопросам, не нашедшим своего разрешения в тексте данного Договора, будут разрешаться путем переговоров на основе действующего законодательства.
- 4.2. При не урегулировании в процессе переговоров спорных вопросов, споры разрешаются в судебном порядке.

5. Срок действия Договора

- 5.1. Настоящий Договор вступает в силу с момента подписания и действует в течение 10 лет.
- 5.2. Если не позднее чем за 1 (один) месяц до окончания вышеуказанного срока ни одна из Сторон не направит другой Стороне письменное извещение о прекращении действия настоящего договора, то действие настоящего договора автоматически продлевается каждый раз на десять календарных лет.

6. Расторжение Договора

- 6.1. Стороны вправе расторгнуть Договор по взаимному письменному согласию.
- 6.2. Лицензиат вправе расторгнуть Договор в случае, если на момент заключения Лицензиар не обладает вышеперечисленными правами на предмет Договора.

7. Заключительные положения

- 7.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, стороны руководствуются действующим законодательством.
- 7.2. Любые изменения и дополнения к настоящему Договору действительны, при условии, если они совершены в письменной форме и подписаны сторонами или надлежаще уполномоченными на то представителями сторон.
- 7.3. Все уведомления и сообщения должны направляться в письменной форме.
- 7.4. Договор составлен в двух экземплярах, из которых один находится у Лицензиара, второй у Лицензиата.
- 7.5. Адреса и реквизиты сторон:

Лицензиар:

Почтовый адрес: 720053, г. Бишкек, пр. Эркиндик, 51а, кв. 52

Телефон:

E-mail:

Лицензиат:

Адрес: 720301, г. Бишкек, пр. Эркиндик, 2

тел. +996-(312)-300-116

Факс +996-(312)-300-305

E-mail: nakkr07@rambler.ru

vakkr13@yandex.ru

Сайт: nakkr.kg, nakkr.org

Подписи сторон:

Лицензиар

Лицензиат

подпись

И.И.

Фамилия И.О.

Исмаилов И.З.

подпись

Фамилия И.О.

СПРАВКА
к делу № _____

о присуждении **Исмаилову Исабеку Зайлидиновичу**

ученой степени доктора фармацевтических наук на основании защиты диссертации «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств в диссертационном совете Д 03.17.558 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Институте биотехнологии НАН КР, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

Решение диссертационного совета от 22 июня 2018 г., протокол № 7.

Исмаилов Исабек Зайлидинович, 1977 года рождения, гражданин Кыргызской Республики, в 2000 году окончил фармацевтический факультет Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92).

Диссертацию на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств защитил в совете при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Институте биотехнологии НАН КР.

Работает в должности доцента кафедры базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) с 2008 г. по настоящее время.

Диссертация выполнена в Кыргызской государственной медицинской академии (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92).

Соискатель имеет 20 опубликованных работ по теме диссертации, которые достаточно полно отражают её содержание, личный вклад автора в проведенные исследования и опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАК Кыргызской Республики, в том числе:

1. Исмаилов, И.З. Маркетинговые исследования лекарственных препаратов группы иммуномодуляторов в Кыргызской Республике [Текст] / И.З. Исмаилов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – Москва, 2016. – № 8, часть 5. – С. 764-766.
2. Исмаилов, И.З. Разработка технологии получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов // Наука, техника и образование. – Москва, 2016. – № 10 (28). – С.100-102.

3. Патент № 20170100.1 Способ получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирова. Заявл. 28.09.2017

Официальные оппоненты: Сагиндыкова Баян Ахметовна, доктор фармацевтических наук, профессор, гражданка Республики Казахстан, зав. каф. технологии лекарств Южно-Казахстанской медицинской академии; Датхаев Убайдулла Махамбетович, доктор фармацевтических наук, профессор, гражданин Республики Казахстан, проректор по стратегическому и корпоративному развитию КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова; Ишанкулова Бустон Астановна, доктор медицинских наук, профессор, гражданка Республики Таджикистан, профессор каф. фармакологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3) в своем положительном заключении, составленном заведующей кафедрой фармакологии № 2, доктором медицинских наук, профессором Валеевой Л.А. и заведующей кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии, доктором фармацевтических наук, профессором Шиковой Ю.В., указала, что диссертационная работа Исмаилова Исабека Зайлидиновича «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – разработку и изучение фармакологических свойств нового фитопрепарата с противовоспалительным и иммуномодулирующим действиями.

Диссертационная работа Исмаилова И.З. соответствует паспортам специальностей 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости диссертационная работа Исмаилова И.З. соответствует всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор достоин искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

В дискуссии приняли участие: доктор биологических наук, профессор Жумашев Жайгали Жумашевич; доктор фармацевтических наук, профессор Махатов Бауыржан Калжанович; доктор медицинских наук, профессор Тилекеева Уланкул Муктаровна; доктор фармацевтических наук, профессор Шукирбекова Алма Боранбековна, доктор биологических наук, профессор Умралина Анара Рустамовна; кандидат фармацевтических наук, доцент Мураталиева Анара Джапаровна; доктор ветеринарных наук, профессор Жунушов Асанкадыр Темирбекович.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них – 13 докторов наук, участвовавших в заседании, из 21 членов совета, утвержденных приказами ВАК КР № 83 от 29 июня 2017 года и № 12 от 4 мая 2018 года, проголосовал: «за» – 13, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационного совета Д 03.17.558 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Институте биотехнологии НАН КР по диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

1. Актуальность темы диссертации. Растительный мир был и остается одним из основных источников получения лекарственных средств. В документах ВОЗ отмечается важность гербальной и дополнительной (альтернативной) медицины, а также подтверждается тенденция к росту спроса среди населения на препараты растительного происхождения. Поиск и разработка новых эффективных иммуномодуляторов обусловлены широким распространением заболеваний, связанных с иммунодефицитными состояниями, при этом препараты растительного происхождения выгодно отличаются от синтетических лекарств широким спектром терапевтического действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью длительного применения.

Всестороннее изучение и рациональное использование препаратов получаемых из лекарственного растительного сырья является одним из важнейших направлений развития фармакологии и фармацевтической промышленности Кыргызской Республики, что и определяет актуальность исследования, проведенного Исмаиловым И.З.

2. В работе получены следующие новые и достоверные научные результаты:

- Отечественный рынок фармацевтических препаратов недостаточно насыщен препаратами-иммуномодуляторами: в аптеках имеется в продаже только около 50% от зарегистрированных в Кыргызстане препаратов из группы иммуномодуляторов, чем и обусловлена необходимость в разработке и внедрении препаратов из группы иммуномодуляторов.
- Разработаны технологические параметры эффективного и экологически безопасного получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae maxim*, установлен качественный и количественный состав БАВ и регламентируемые показатели для его стандартизации согласно фармакопейным требованиям.
- Изучение острой токсичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на мышах и крысах при внутрижелудочном пути введения позволяет отнести

изучаемый фитоэкстракт к 5 классу токсичности по международной системе классификации токсичности веществ (GHS).

- Изучение профиля безопасности фитоэкстракта *Padus Grayanae Maxim* в дозах 300, 600 и 900 мг/кг в течение 30 и 90 суток не выявило отрицательного влияния изучаемого фитоэкстракта на общее состояние, массу тела, показатели периферической крови, биохимические параметры сыворотки крови и морфологическую картину внутренних органов экспериментальных животных.
- Доклиническое изучение фармакологической активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* показало, что изучаемый фитоэкстракт обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антиоксидантным действиями.
- Разработаны оптимальный состав и технология производства готовых твердых лекарственных форм из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, основные показатели качества для их стандартизации.

Новизна научных исследований Исмаилова И.З. подтверждена 2 Патентами на изобретение: Патент № 20170100.1 «Способы получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayana Maxim*» и Патент № 20170104.1 «Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayana Maxim*».

3. Полученные соискателем результаты характеризуются внутренним единством, так как все разделы диссертационной работы подчинены главной цели исследования - обоснованию и разработке технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayanae Maxim* и исследованию их фармацевтических и фармакологических свойств, и выполнены в последовательной взаимосвязи. Полученные научные результаты и выводы основываются на анализе и обобщении результатов собственных исследований автора и являются их логическим завершением.

4. Полученные результаты можно квалифицировать как решение важной приоритетной прикладной задачи фармакологии и фармации, направленной на разработку и изучение свойств новых иммуномодулирующих средств растительного происхождения.

5. Для внедрения в практику предлагаются:

- Проекты фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на готовые лекарственные формы фитопрепарата *Padus Grayana Maxim* в виде таблеток, капсул и саше.
- Опытно-промышленные регламенты для производства опытных серий разработанных готовых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim*: «Таблетки из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, 30мг», «Капсулы из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, 30мг», «Гранулы из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, 30мг (саше)».

6. Диссертация Исмаилова Исабека Зайлидиновича на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на

соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств по актуальности темы исследования, методическим подходам и уровню выполнения исследований, научно-теоретической и практической значимости соответствует требованиям раздела II п. 9, предъявляемым к докторским диссертациям «Положением о порядке присуждения ученых степеней» ВАК КР.

Диссертационный совет Д 03.17.558 ходатайствует перед ВАКом КР о присуждении **Исмаилову Исабеку Зайлидиновичу** ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Классификационные признаки докторской диссертации:

1. Характер результатов диссертации

1.2. Решение крупной научной проблемы путем разработки новых научно-обоснованных технических, социально-экономических и технологических методов, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие и ускорение научно-технического прогресса в зависимости от сферы науки и тематики в соответствующей отрасли знаний.

2. Уровень новизны результатов диссертации

2.1. Результаты являются новыми.

3. Ценность результатов диссертации

3.2. Высокая.

4. Связь темы диссертации с плановыми исследованиями

4.2. Тема входит в отраслевую программу, планы академии наук, или в тематический план организации.

5. Уровень использования результатов диссертации, имеющей прикладное значение

5.2. На межотраслевом уровне.

6. Рекомендации по расширенному использованию результатов диссертации, имеющей прикладное значение

6.1. Требуется расширенного использования.

Зам. председателя

диссертационного совета Д 03.17.558,

д.вет.н., профессор

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 03.17.558,

к.м.н., доцент



А.Т. Жунушов

А.Т. Жунушов

Т.С. Сабирова

Т.С. Сабирова

26.06.2008г.

ЛИЧНЫЙ ЛИСТОК по учету кадров

10

1. Фамилия Исмаилов
имя Исмаил отчество Зайнидинович

2. Если изменяли фамилию, имя или отчество, укажите, когда и по какой причине _____

3. Пол муж 4. Число, месяц и год рождения 12.07.1977

5. Место рождения с. Эски-Наркыт р.п. р.б.
село, деревня, город, район, область



6. Национальность Киргиз

7. Гражданство Киргизской Республики

8. В какой партии состоите _____
(наименование, месяц и год вступления)

9. Образование Высшее

Название учебного заведения и его местонахождение	Факультет или отделение	Год поступле- ния	Год окон- чания или ухода	Если не окончил, то с какого курса ушел	Какую специальность получил в результате окончания учебного заве- дения (указать № диа- лога или удостоверения)
<u>Киргизская</u>	<u>фарма</u>				<u>инженер</u>
<u>государственная</u>	<u>цветн</u>	<u>1995</u>	<u>2000</u>		<u>фармацевт</u>
<u>медицинская</u>	<u>геский</u>				<u>«валификант»</u>
<u>Академия</u>					<u>«провизор»</u>
					<u>диплом с отл.</u>
					<u>Р/В/Н/336</u>

10. Знание государственного языка: владею свободно, могу объясниться, не владею
(нужное подчеркнуть)

11. Какими государственными языками владеете Русский - владею свободно
английский - читаю и пишу со словарем
(читаете и переводите со словарем, читаете и можете объясниться, владеете свободно)

12. Ученая степень, ученое звание к. фарм. н., доцент

13. Какие имеете научные труды и изобретения по теме диссертации
публикации 18 науч. статей и 1 патент

14. Повышение квалификации:

Месяц, год		Вид повышения квалификации	Место повышения квалификации (в том числе за рубежом)	Свидетельство, удостоверение
начала	оконч.			

19. Какие имеете государственные награды 2005 год Орденом и кем награждены

Государственная премия Президента КР
для молодежи за лучшие работы в
области науки и новых технологий
Успехи в области за лучшего научного
работу

20. Имеете ли дипломатический ранг, классный чин или иные специальные звания

21. Отношение к воинской обязанности: воинское звание, на действит. годность
к военной службе годем, военно-учетная специальность
мед. служба, наименование военкомата по месту жительства

22. Семейное положение в момент заполнения личного листа женат
(женат, замужем, холост, не замужем, вдовец, вдова)

Ваши ближайшие родственники: жена, муж, отец, мать, братья, сестры и дети

Степень родства	Фамилия, имя, отчество	Дата и место рождения	Место работы, должность	Место жительства
жена	Исмаилов	10 окт.	дома хозяй	г. Бишкек
	Идрисаи Исмаилович	1984 окт. 08		5 м-он
сын	Исмаилов И	20.11.2007	школьник	д. 66
дочь	Исмаилова А	20.04.2010	школьница	к. 57
дочь	Исмаилова А	20.04.2010	школьница	
сын	Исмаилов Б	20.11.2013		

23. Паспорт: серия DN № 4673534 Выдан МЧК 30-55
дата выдачи 24.03.2012

24. Домашний адрес: г. Бишкек 5 м-он д. 66 кв. 57

Телефон: д. 0559 639 777
сл. 54 31 33



Подпись Исмаилов И.З. зав. упр.

Л. Исмаилов
Личная подпись

24.03 2012
(дата заполнения)

Работник, заполняющий листок, обязан о всех последующих изменениях (образовании, присвоении ученой степени, ученого звания, воинского звания, партийности и т. п.) сообщать по месту работы в отдел кадров для внесения изменений в личное дело.

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Исмаилова Исабека Зайлидиновича «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники).

В настоящее время лекарственные растительные средства широко применяются в медицине для лечения и профилактики различных заболеваний. Известно, что около 40 % лекарственных средств производится из лекарственного растительного сырья. По прогнозам ВОЗ, удельный вес фитопрепаратов в ближайшие 15-20 лет может вырасти до 60 %.

В последние годы наблюдается устойчивая тенденция роста интереса населения к использованию препаратов природного происхождения. Так, в 1997 г. фитопрепараты применяли около 14% населения США, а в 2005 – уже 55%. В России фитопрепараты применяют более 65% населения.

Несмотря на успехи синтетической химии, эксперты ВОЗ считают, что около 75% всех больных целесообразно лечить только препаратами растительного происхождения.

Поиск и разработка новых эффективных лекарственных средств иммуномодулирующего действия обусловлены широким распространением заболеваний, связанных с иммунодефицитным состоянием.

С целью коррекции иммунодефицитных состояний широко используются лекарственные средства как синтетического, так и природного происхождения. Особый интерес представляют лекарственные средства растительного происхождения, выгодно отличающиеся от синтетических лекарств широким спектром терапевтического действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью длительного применения.

Кыргызская Республика обладает богатейшими ресурсами и разнообразием растительного мира, используемых в народной и официальной медицине, однако возможности их применения недостаточно изучены.

Род черемуха (*Padus*) относится к семейству Розовые (*Rosaceae*) и насчитывает около 20 видов, растущих в Европе, Восточной Азии и Северной Америке.

Виды черемухи *Padus* Mill. являются ценными декоративными, лекарственными, витаминными, пищевыми растениями. В Кыргызстане известен интродуцированный вид черемухи - *Padus Grayanae Maxim*, где популяризуют экстракт из надземной части растения, обладающий

иммуномодулирующим действием. Исследования по более масштабному изучению черемухи японской и создание лекарственных препаратов на основе биологически активных веществ, выделенных из данного растения, не проводились.

В связи с этим диссертационная работа Исмаилова И.З., посвященная фармацевтическому, фармакологическому изучению вида *Padus Grayanae Maxim*, разработке технологии производства отечественных препаратов на основе биологически активных веществ из *Padus Grayanae Maxim* для расширения номенклатуры иммуномодулирующих средств представляет собой особую актуальность для фармацевтической науки и промышленности страны.

Диссертационная работа Исмаилова И.З. выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ, проводимых в Кыргызской государственной медицинской академии им И.К. Ахунбаева по теме НИР «Разработка новых фармакологических средств природного и синтетического происхождения и изучение использования лекарственных препаратов в практической медицине» (№ государственной регистрации 0004828).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Исмаилова И.З. является завершенным научным трудом, при выполнении которого автором работы были получены новые научные результаты, представляющие актуальность для фармацевтической науки и промышленности. В работе представлены результаты анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в Кыргызской Республике, обоснована актуальность создания и изучения иммуномодуляторов природного происхождения из местного растительного сырья.

Впервые теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*. Разработаны показатели качества полученного фитоэкстракта, и проведена стандартизация сухого экстракта.

Впервые проведены исследования по изучению фармако-токсикологических свойств сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*: изучены острая и хроническая токсичность, мутагенность иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, антиоксидантная и противоопухолевая активность.

Впервые теоретически и экспериментально обоснованы оптимальный состав и технология лекарственных препаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше. Разработаны методики оценки качества лекарственных препаратов, проведена их стандартизация. Установлен прогнозируемый срок хранения лекарственных препаратов.

Научная новизна работы подтверждена двумя Патентами на изобретение: Патент № 20170100.1 «Способ получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayana Maxim*» и Патент № 20170104.1 «Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayana Maxim*».

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование, включающий анализ актуальности проблемы; описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований с достаточным количеством иллюстративного материала; а также выводы и практические рекомендации.

Каждая глава диссертационной работы взаимно связаны между собой, экспериментальные исследования выполнены последовательно, логически взаимно дополняют друг друга. Выводы и рекомендации логически вытекают из полученных результатов, аргументированно обоснованы достаточно большим количеством экспериментальных данных.

В работе использованы фармацевтические, фармакологические, микробиологические, маркетинговые, статистические методы исследований с использованием современного оборудования и приборов, в связи чем достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Практическая значимость работы

Диссертационная работа Исмаилова И.З. представляет для практической фармации и фармакологии существенную значимость. В результате проведенных научных исследований для практической фармации предлагаются технология и методы стандартизации 3 наименований лекарственных препаратов сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.*

По результатам исследований разработаны проекты фармакопейных статей предприятия (ФСП) на готовые лекарственные формы сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* и получены опытные серии разработанных готовых лекарственных форм, разработаны опытно-промышленные регламенты на таблетки, капсулы и гранулы из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*.

Результаты научных и экспериментальных исследований по разработке технологии и стандартизации фитопрепаратов из надземных частей *Padus Grayana Maxim* позволят расширить номенклатуру иммуностропных фитопрепаратов для перорального применения, будут способствовать освоению производства лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья и развитию отечественной фармацевтической промышленности.

Оценка внутреннего единства полученных результатов

Научная работа Исмаилова И.З. «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» является завершенным научным трудом, логически последовательным по своей структуре и содержанию. Все разделы диссертационной работы подчинены главной цели исследования и выполнены в последовательной взаимосвязи. Экспериментальные исследования выполнены в логической последовательности: от разработки технологии лекарственных препаратов, проведения доклинических испытаний до получения опытно-промышленной

серии продуктов и разработки нормативных документов на лекарственные препараты.

Диссертационная работа Исмаилова И.З. обладает последовательностью выполнения научных исследований, логической взаимосвязью и отличается внутренним единством.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования» и 5 глав собственных экспериментальных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающий 303 использованных библиографических источников, из них 183 отечественных и стран ближнего зарубежья и 120 – дальнего зарубежья; 4 приложения.

Диссертационная работа изложена на 413 страницах текста, выполненного на компьютере, шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 38 таблицами, 28 рисунками, 28 микрофотографиями.

Соответствие диссертации специальности

С учетом постановки цели, перечня задач, методических приемов исследования, а также представленных результатов, диссертация Исмаилова И.З. «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств», полностью соответствует паспортам специальностей 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов и выводов диссертации

Основные результаты диссертационной работы И.З. Исмаилова «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств», отражены в 18 статьях, опубликованных в научных журналах, рекомендованных ВАК КР и 2 Патентах на изобретение Кыргызской Республики.

Основные научные положения, результаты и выводы рецензируемой диссертации достаточно полно отражены в опубликованных научных трудах.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы Исмаилова И.З., выдержаны в соответствии с требованиями ВАК КР к диссертационным работам.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Рецензируемая диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК КР к диссертациям на высоком научном уровне. Результаты научных исследований грамотно изложены, обработаны, проанализированы, иллюстрированы таблицами и рисунками.

Существенных недостатков по содержанию, изложению материала, оформлению диссертации и автореферата не имеется, но отмечены следующие замечания и пожелания:

1. Почему смешивание компонентов при изготовлении лекарственных препаратов проводили в полиэтиленовом пакете? При таком способе достигается ли однородность перемешивания?
2. Стр. 162. Проведено испытание по тесту «Растворение», автором здесь использован термин «растворимость». Применение термина «растворимость» в данном случае неправильно, т.к. речь идет о растворении действующих веществ в таблетках.
3. Стр. 168, стр. 177. Средняя масса содержимого капсул, средняя масса содержимого одного саше – что это за показатель? Возможно, речь идет о средней массе капсул вместе с ее содержимым? То же и при определении средней массы саше.
4. В диссертации имеются стилистические недостатки и опечатки, в виде неправильного применения отдельных слов, например: измельчалось, отвешивалось, использовалось, помещалось и др. В диссертациях на научном языке изложение обычно идет от третьего лица. Правильнее было бы: измельчали, отвешивали, использовали и т.д.
5. Результаты определения показателей качества лекарственных препаратов можно было бы свести в одну сводную таблицу.
6. Методику количественного определения лекарственных препаратов можно было бы вывести в главу «Материалы и методы».

Однако данные замечания не снижают достоинства диссертационной работы и должны быть приняты в качестве пожелания.

Заключение

Диссертационная работа И.З. Исмаилова «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» является завершенным, самостоятельно выполненным квалификационным научным трудом.

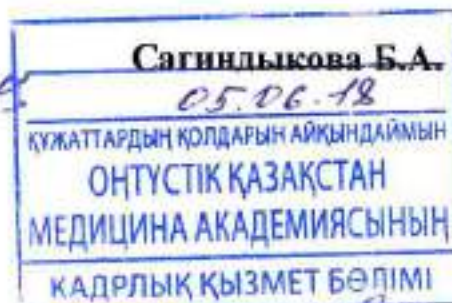
Совокупность полученных автором диссертации результатов, теоретические положения, выводы и практические рекомендации направлены на решение актуальной и важной научной проблемы – разработки и изучения препаратов растительного происхождения из местного сырья, что имеет большое научное, прикладное и социальное значение.

Диссертационная работа И.З. Исмаилова «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств», полностью

соответствует паспортам специальностей 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости, содержанию и объему публикаций диссертационная работа Исмаилова И.З. соответствует всем требованиям раздела II, пункта 9, предъявляемым к докторским диссертациям «Положением о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской Республики, а её автор – Исмаилов Исабек Зайлидинович, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент,
заведующая кафедрой технологии лекарств
Южно-Казахстанской медицинской академии,
доктор фармацевтических наук,
профессор



ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Исмаилова Исабека Зайлидиновича «Научно-технологическое и экспериментальное
обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на
основе надземных частей

Radus Grayana Maxim, изучение их фармацевтических и фармакологических
свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по
специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология;
14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность темы диссертации

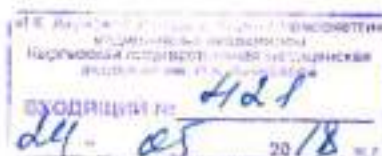
Препараты растительного происхождения обеспечивали население мира безопасными, эффективными и недорогими лекарствами на протяжении многих веков. Они имеют богатейшую и обширную историческую основу использования и изучения. Что еще более важно, современные исследования во многих случаях подтвердили эффективность и безопасность традиционного применения растительных лекарств. Когда они интегрируются в медицинское обслуживание с другими лекарствами, средства гербальной медицины могут предоставить потребителям и пациентам наилучшие возможности для поддержания высокого качества жизни и в некоторых случаях увеличить их шансы на выживание.

Особенно актуальна это для стран ЕАЭС, в которых весьма остро стоит проблема импортозамещения дорогостоящих лекарственных препаратов. Поэтому перспективы рынка препаратов на основе натуральных компонентов сегодня имеют четкую тенденцию к росту. Так, в Республике Казахстан на основе отечественных растительных субстанций, уже разработаны ряд лекарственных средств, таких как «Арглабин», «Салсоколин», «Рамон», «Алхидин», «Рувимин», «Кызылмай» и др.

В этой связи, исследования по созданию доступного широким слоям населения фитопрепарата и расширение номенклатуры ЛС с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, является актуальной и практически важной проблемой фармакологии и фармацевтической технологии.

Для ее успешного решения ученым — фармацевтам, фармакологам — предстоит решить целый ряд важнейших проблем, касающихся механизма действия, оптимальных доз и разработки методов контроля качества растительных препаратов с целью их дальнейшего выведения на фармацевтический рынок.

Из вышеизложенного следует, что тема рассматриваемой докторской диссертации Исмаилова И.З. бесспорно актуальна, отвечает запросам науки и практического



здравоохранения, а её результаты способствуют увеличению доступности населения страны к новым, эффективным и безопасным лекарственным препаратам.

Новизна исследования и полученных результатов.

При выполнении исследований автором диссертационной работы были получены результаты, новизна которых вполне очевидна. Исмаиловым И.З. обоснована актуальность создания и изучения иммуномодуляторов природного происхождения из местного растительного сырья на основании проведенного контент-анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в КР.

Диссертантом впервые теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.* методом лиофильной сушки и разработаны показатели качества полученного фитоэкстракта, необходимые для его стандартизации.

В рецензируемой диссертационной работе с использованием адекватных и современных экспериментальных исследований. Впервые получены данные о фармако-токсикологических свойствах сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.*: изучены острая и хроническая токсичность, мутагенность, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, антиоксидантная и противоопухолевая активность.

Впервые теоретически и экспериментально обоснованы схемы рациональной рецептуры и технологии готовых лекарственных форм фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше, экономически доступных, удобных в применении и стабильных при хранении. Разработаны методики оценки качества ГЛФ фитопрепарата из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.*, проведена их стандартизация по основным действующим веществам, изучена стабильность при хранении.

Актуальность, научная новизна и подтверждена авторскими свидетельствами и патентом Кыргызской Республики.

Оценка содержания диссертационной работы.

Рецензируемая диссертационная работа построена традиционно, изложена на 413 страницах компьютерной машинописи и содержит введение, главу «Обзор литературы», главу с изложением результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации и приложение. Список использованной литературы состоит из 303 источников отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 28 рисунками, 28 микрофотографиями.

Во введении автором обоснована актуальность исследования, отражена степень изученности проблемы, определены цель и задачи, новизна и практическое значение данного исследования.

В первой главе «Разработка и применение иммуномодуляторов на современном этапе: проблемы и перспективы» представлен обзор литературных данных по современному состоянию проблемы иммунодефицитных состояний, на основании которого автором обоснована необходимость разработки и изучения новых иммуномодуляторов растительного происхождения. Обзор литературы свидетельствует о высокой эрудиции автора, глубоком понимании проблемы, о чем свидетельствует манера изложения текста, который читается с большим интересом.

Вторая глава – материалы и методы исследования. Примененные методы исследования (химические, фармацевтические и доклинические экспериментальные) являются современными, адекватно подобраны к цели и конкретным задачам исследования. Доклинические экспериментальные исследования по изучению профиля безопасности и спектр фармакологической активности проведены на 196 аутбредных крысах и 164 аутбредных мышах обоего пола.

Данные, полученные в результате экспериментальных и лабораторных исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием современных методов биостатистики.

При проведении исследований использовались химические реактивы и растворители, стандартные образцы, соответствующие требованиям аналитической нормативной документации.

Третья глава посвящена описанию полученных результатов исследования фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в Кыргызской Республике. Автором обоснована актуальность и необходимость разработки и внедрения иммуномодуляторов растительного происхождения из местного растительного сырья.

В четвертой главе «Разработка технологии получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и его стандартизации» представлены технология получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*. Для сушки сгущенного жидкого водно-спиртового извлечения *Padus Grayanae maxim* использовался метод лиофильной сушки. Выход сухой субстанции из сгущенного водно-спиртового извлечения *Padus Grayanae maxim* составлял от 6 до 7%. Изучено содержание биологически активных веществ в полученном сухом экстракте *Padus Grayanae Maxim*: рутина, кверцетина, аскорбиновой, кофейной и хлорогеновой кислот, сахаров, микро- и макроэлементов. Разработаны показатели качества полученного фитоэкстракта, необходимые для его стандартизации.

В главе 5 «Фармако-токсикологическая характеристика сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim.*». В результате проведенных доклинических исследований автором впервые получены данные о фармако-токсикологических свойствах сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.*

Изучение острой токсичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на мышах и крысах при оральном пути введения продемонстрировано низкую токсичность полученного фитоекстракта.

Изучение профиля безопасности фитоекстракта *Padus Grayanae Maxim* в дозах 300, 600 и 900 мг/кг в течение 30 и 90 суток не выявило отрицательного влияния изучаемого фитоекстракта на общее состояние, массу тела, показатели периферической крови, биохимические параметры сыворотки крови и морфологическую картину внутренних органов экспериментальных животных.

Анализ результатов изучения мутагенной активности фитоекстракта с использованием микроядерного теста на культуре клеток L5178Y как в условиях метаболической активации цитохромами микросомальной фракции печени крыс, так и без таковой, выявил отсутствие способности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* вызывать нарушения в хромосомном аппарате клеток.

Глава 6. «Изучение фармакологической активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim.*». Результаты доклинических исследований, представленные в 6 главе диссертации, показали, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антиоксидантным действиями.

Установлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* дозозависимо подавляет гипервоспалительную реакцию при септической стафилококковой инфекции у экспериментальных животных, увеличивает выживаемость мышей до 80 % и нормализует показатели периферической крови.

На экспериментальной модели сепсиса у мышей, вызванного клиническим изолятом *Staphylococcus aureus*, установлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* обладает иммуномодулирующим действием.

В исследованиях *in vitro* выявлено отсутствие активации ИФН- γ и подавление продукции IL-1 β и TNF- α стимулированных МНК липополисахаридом грамотрицательных бактерий, что прямо указывает на противовоспалительную активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim.*

Автором диссертационной работы впервые установлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro* обладает противоопухолевым действием в отношении

некоторых линий опухолевых клеток: аденокарциномы желудка человека, цервикальной аденокарциномы человека, панкреатической карциномы человека и рабдомиосаркомы мышей.

В условиях *in vitro* установлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* обладает умеренно выраженными антиоксидантными свойствами, сопоставимыми с фитопрепаратом Эхинацеи пурпурной (Иммунал).

Глава 7. «Разработка твердых лекарственных форм сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и их стандартизация. В этой главе представлены состав и технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше, а также методики оценки их качества.

В конце каждой главы автором делается краткое обсуждение и заключение по проведенным исследованиям, что позволяет более четко оценить полученные научные результаты.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения, сформулированных в диссертации.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов, практических рекомендаций определяется большим объемом проведенных исследований с использованием адекватных методов исследования, необходимых для решения поставленных научно-практических задач и адекватной оценки полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту, отражают суть выполненной научной работы. Используемые методы исследования соответствуют поставленным целям и задачам, в работе адекватно использованы химические, физико-химические, технологические, экспериментальные, патоморфологические, микробиологические исследований.

Представленные цифровые материалы обработаны общепринятыми статистическими методами. Диссертант теоретически обосновал и экспериментально получил готовые лекарственные формы на основе сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.

Выводы отражают основное содержание диссертации и вытекают из существа проведенных исследований. Использование адекватных методов статистического анализа позволяет заключить, что обоснованность и достоверность основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы Исмаилова И.З. сомнений не вызывает.

Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Оценивая рецензируемую диссертацию в целом, следует отметить, что она построена по единому плану. Научные данные, полученные Исмаилова И.З., характеризуются внутренним единством. Проведенные исследования направлены на достижение основной цели, а задачи для достижения поставленной цели определили закономерный ход и логику научных исследований автора.

Главы рецензируемой диссертационной работы логически взаимосвязаны, все разделы расположены последовательно, и каждый последующий вытекает из предыдущего. Полученные научные результаты логически взаимосвязаны, отражают решение задач и достижение поставленной цели.

Практическая значимость результатов исследования.

Проведенные соискателем исследования и полученные научные результаты обладают высокой теоретической и практической ценностью.

В результате проведенных исследований разработаны технология и методы стандартизации опытно-промышленного производства твердых лекарственных форм фитопрепарата из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.*

По результатам исследований разработаны проекты фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на готовые лекарственные формы фитопрепарата *Padus Grayana Maxim* и получены опытные серии разработанных готовых лекарственных форм.

Разработанные оптимальные ГЛФ фитопрепарата из надземных частей *Padus Grayana Maxim* с использованием современных технологий позволят расширить арсенал иммуностропных фитопрепаратов для перорального применения.

Соответствие диссертации специальности.

Содержание диссертационной работы Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» соответствует специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств

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

Основные результаты диссертационной работы Исмаилова И.З. опубликованы в 18 научных работах. По материалам диссертации получены 2 патента Кыргызской Республики на изобретение. Характер и тематика опубликованных в открытой печати

научных работ соответствуют профилю диссертации и достаточно полно отражают ее содержание.

Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат диссертации содержит все основные положения представленной к защите работы, соответствует содержанию диссертации. Тексты резюме содержат квинтэссенцию диссертации.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Рецензируемая работа, в целом, оценивается нами положительно. При рецензировании работы возникли некоторые вопросы и замечания.

1. В диссертационной работе показано, что сухой экстракта *Padus Grayana Maxim* обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Имеются ли данные о его антибактериальной и противовирусной активности?
2. В тексте диссертации имеются отдельные стилистические ошибки.
3. На стр. 72, 76, 77, 78, 79, 91 необходимо обозначить нумерацию формул.

Сделанные замечания не снижают теоретической и практической ценности работы. Выбор методов исследования, организация и проведение исследовательской работы по теме диссертации, свидетельствуют о хорошей методической, исследовательской и научной подготовке ее автора.

Соответствие диссертации предъявляемым требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской Республики.

Диссертационная работа Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» является логически завершенным, самостоятельно выполненным квалификационным трудом. Совокупность полученных автором результатов, теоретические положения, выводы имеют большое научное и прикладное значение.

Диссертационная работа Исмаилова Исабека Зайлидиновича соответствует паспортам специальностей 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

По актуальности темы, методическому уровню и объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, диссертация Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических

свойств» полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям «Положением о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской Республики, а ее автор – Исмаилов Исабек Зайлидинович, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук.

Официальный оппонент,
проректор по стратегическому и
корпоративному развитию
Казахского Национального медицинского
Университета им. С.Д. Асфендиярова,
доктор фармацевтических наук, профессор



Датхаев У.М.

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Исмаилова Исабека Зайлидиновича «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность темы исследования и её связь с общенаучными и общегосударственными программами. Одной из важнейших задач современной фармакологии является расширение ассортимента растительных препаратов различных фармакологических групп с иммуномодулирующей, антиоксидантной, противовоспалительной активностью. Не случайно предпочтение отдается средствам растительного происхождения, поскольку это обусловлено рядом положительных свойств фитопрепаратов. Растительные препараты обладают низкой токсичностью при достаточно высокой эффективности, широким спектром терапевтического действия, комплексным органопротекторным и гармонизирующим действием на организм больного, отличаются минимумом побочных эффектов, относительной дешевизной по сравнению с синтетическими препаратами.

Кроме того, в настоящее время на фармацевтическом рынке стран СНГ, в том числе Кыргызстане, в основном доминируют дорогостоящие лекарственные средства зарубежного производства, подчас недоступные широким слоям населения. Следовательно, актуальной задачей остается расширение номенклатуры доступных по цене и эффективных отечественных растительных препаратов.



Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ, проводимых в Кыргызской государственной медицинской академии им И.К. Ахунбаева по теме НИР «Разработка новых фармакологических средств природного и синтетического происхождения и изучение использования лекарственных препаратов в практической медицине», № государственной регистрации 0004828.

Цель исследования: обоснование и разработка технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim* и исследование их фармацевтических и фармакологических свойств.

Новизна исследования и полученных результатов. В качестве основных научных результатов, укладывающихся в рамки требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.04.01 – технология получения лекарственных средств можно выделить следующие:

- На основе проведенного анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в КР обоснована актуальность создания и изучения иммуномодуляторов природного происхождения из местного растительного сырья.
- Впервые теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, разработаны показатели качества полученного фитозекстракта, необходимые для его стандартизации.
- Впервые получены данные о фармако-токсикологических свойствах сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*: изучены острая и хроническая токсичность, мутагенность, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, антиоксидантная и противоопухолевая активность.
- Впервые теоретически и экспериментально обоснованы схемы рациональной рецептуры и технологии готовых лекарственных форм

фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше, экономически доступных, удобных в применении и стабильных при хранении.

Оценка содержания диссертации. Во введении автором обоснована актуальность исследования, отражена степень изученности проблемы, определены цель и задачи, новизна и практическое значение данного исследования.

В главе «Обзор литературы» автор систематизировал литературные данные по современному состоянию проблемы фармакотерпии иммунодефицитных состояний, на основании которого автором обоснована необходимость разработки и изучения новых иммуномодуляторов растительного происхождения. Это позволило соискателю после анализа и обобщения имеющихся сведений убедительно обосновать актуальность и необходимость проведения данного исследования в Кыргызстане. В целом глава написана хорошим языком с использованием современных источников литературы.

Глава 2 посвящена описанию этапов проведения, объектов и методов исследования. В ней дана характеристика предмета и объектов исследования, подробно описаны методики, использовавшиеся при проведении диссертационной работы, которые вполне современны, информативны и адекватны поставленным задачам.

В ходе проведения исследования диссертантом использовались контент-анализ, органолептический, физико-химический, микробиологический, биохимический, технологический, фармакологический, морфологический статистический методы исследования.

Объем проведенных исследований позволяет заключить, что работа выполнена на репрезентативном материале.

В 3, 4, 5, 6 и 7 главах представлены материалы собственных исследований автора и их обсуждение. В процессе исследования, в соответствии с установленными задачами, соискателем получены наиболее

существенные научные результаты, позволяющие сделать следующие выводы:

- Анализ рынка иммуномодуляторов показал, что на фармацевтическом рынке КР присутствуют 56 торговых наименований иммуномодуляторов, наибольшую часть ассортимента составляет группа «L03AX Иммуностимуляторы другие» – представленная 16 торговым наименованием ЛС, и группа «L03AB Интерфероны», представленная 6 торговыми наименованиями ЛС. В структуре поставок иммуномодуляторов лидирующую позицию занимает Россия (60,71%). Наиболее экономически доступные иммуномодуляторы на фармрынке Кыргызской Республики представлены твердыми лекарственными формами (53,57%).
- Разработаны технологические параметры эффективного и экологически безопасного получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim* с выходом сухой субстанции от 6 до 7% и регламентируемые показатели для его стандартизации согласно фармакопейным требованиям.
- Установлен качественный и количественный состав БАВ сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*: аскорбиновая кислота, хлорогеновая кислота, кофейная кислота, рутин, кверцетин, олиго-, моно- и полисахариды, макро- и микроэлементы, разработаны и валидированы методики их определения для его стандартизации.
- При изучении острой токсичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на мышах и крысах при оральном пути введения не удалось установить средней смертельной дозы (LD_{50}), поскольку в максимальной дозе 2000 мг/кг не приводило к гибели животных, что позволяет отнести сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* к 5 классу токсичности по международной системе классификации токсичности веществ GHS.
- Изучение хронической токсичности при введении фитозекстракта *Padus Grayanae Maxim* в дозах 300, 600 и 900 мг/кг в течение 30 и 90 суток не

выявило отрицательного влияния изучаемого фитоэкстракта на общее состояние, массу тела, показатели периферической крови, биохимические параметры сыворотки крови и морфологическую картину внутренних органов экспериментальных животных.

- Установлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* дозозависимо подавляет гипервоспалительную реакцию при септической стафилококковой инфекции у экспериментальных животных, увеличивает выживаемость мышей до 80 % и нормализует показатели периферической крови. На экспериментальной септической модели у мышей, индуцированной клиническим изолятом *Staphylococcus aureus*, установлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* обладает иммуномодулирующим действием.
- В исследованиях *invitro* установлено отсутствие активации ИФН- γ и подавление продукции IL-1 β и TNF- α стимулированных МНК липополисахаридом грамотрицательных бактерий, что прямо указывает на противовоспалительную активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.
- Установлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro* обладает противоопухолевым действием в отношении линий опухолевых клеток аденокарциномы желудка человека, цервикальной аденокарциномы человека, панкреатической карциномы человека и рабдомиосаркомы мышей.
- В условиях *invitro* показано, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* обладает умеренно выраженными антиоксидантными свойствами, сопоставимыми с фитопрепаратом Эхинацеи пурпурной (Иммунал).
- Разработанные готовые твердые лекарственные формы с сухим экстрактом *Padus Grayanae Maxim* для перорального приема в форме таблеток, капсул и саше, соответствуют фармакопейным требованиям.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность и достоверность результатов, основных положений, заключений и выводов, подтверждается концептуальной целостностью и логическим единством исследования, достаточным объемом выборочных совокупностей, адекватными методами исследований.

Выводы и заключения соискателя логически взаимосвязаны и основаны на полученных научных результатах.

Данные о внедрении результатов исследований подтверждают практическую ценность полученных данных.

Кроме того, значительный вклад в обеспечение достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, вносят многочисленные апробации результатов исследований на научно-практических конференциях и симпозиумах различных уровней.

На основании вышеизложенного считаю, что степень обоснованности и достоверности каждого результата, вывода и заключения соискателя, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Практическая значимость полученных результатов. Полученные данные о противовоспалительном, иммуномодулирующем и противоопухолевом действии сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* уточняют спектр фармакологической активности и механизм его действия, что позволяют рекомендовать дальнейшее изучение его клинической эффективности и безопасности в качестве иммуномодулирующего средства.

Разработанная технология и методы стандартизации твердых лекарственных форм сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim* являются экспериментально-теоретическим обоснованием внедрения в производственный процесс для получения опытно-промышленных партий фитопрепарата *Padus Grayanae Maxim*.

Опубликованность результатов исследования. Основные результаты диссертационной работы Исмаилова И.З. отражены в 18 научных статьях

диссертанта, опубликованных в периодических рецензируемых научных изданиях индексируемых системой РИНЦ. Кроме того диссертант является обладателем 2-х Патентов на изобретение Кыргызской Республики.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа включает введение, литературный обзор, главу «Материалы и методы исследования», 5 глав с описанием результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 303 использованных библиографических источников, из них 183 отечественных и стран ближнего зарубежья и 120 – дальнего зарубежья; 4 приложений.

Диссертационная работа изложена на 413 страницах текста, выполненного на компьютере, шрифтом TimesNewRoman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 38 таблицами, 28 рисунками, 28 микрофотографиями.

Соответствие диссертации специальности. Содержание диссертационной работы Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *RadusGrayanaMaxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук полностью соответствует паспортам специальностей 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации. Диссертационная работа Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств», в целом, оставляет благоприятное впечатление и самое главное, даёт новый толчок прогрессу фармацевтической промышленности.

Имеется пожелания.

1. Внедрить в учебный процесс кафедр фармацевтического факультета разработанную технологию и методы стандартизации опытно-промышленного производства твердых форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim.*

Приведенное пожелание не умаляет теоретическую значимость и практическую ценность диссертационной работы Исмаилова И.З.

Соответствие диссертации предъявляемым требованиям раздела II, пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской Республики. Диссертационная работа Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim.*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, является завершенным, самостоятельно выполненным квалификационным научным трудом, направленным на решение актуальной задачи – разработки и внедрения препаратов растительного происхождения, имеющей большое значение для фармакологии и фармации.

Диссертационная работа Исмаилова И.З. соответствует паспортам специальностей 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01 – технология получения лекарств.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, диссертация Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim.*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» полностью удовлетворяет требованиям раздела II, пункта 9, предъявляемым к докторским диссертациям «Положением о порядке присуждения ученых степеней» ВАК

Кыргызской Республики, а её автор – Исмаилов Исабек Зайлидинович, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

**Официальный оппонент,
профессор кафедры фармакологии
Таджикского Государственного Медицинского
Университета им. Абуали ибни Сино
доктор медицинских наук, профессор**



Ишанкулова Б.А.

Подпись: *Ишанкулова Б.А.*
ЗАВЕРЯЮ:
Исп. от кадров *[Signature]*
"18" *июл* 2018г

1

36

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450008
тел. (347) 272-41-73, факс 272-37-51
<http://www.bashgmu.ru>, E-mail: rectorat@bashgmu.ru

ОКПО 01963597 ОГРН 1020202561136
ИНН 0274023088 КПП 027401001

28.05.2018 № 01/1-911

На № 29-1/859 от 14.05.2018

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, чл.-

корр. РАМН, доктор
медицинских наук, профессор
В.Н. Павлов



2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Исмаилова Исабека Зайлидиновича «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 - технология получения лекарств

Актуальность темы исследования

Проблема разработки, изучения и применения в клинической медицине лекарственных препаратов растительного происхождения и в настоящее время продолжает оставаться актуальной. Использование фитопрепаратов неизмеримо возросло, особенно в последнее десятилетие. Рост популярности препаратов гербальной медицины, как среди врачей, так и среди потребителей лекарств, обусловлен многими причинами, в том числе и тем, что чрезмерное увлечение

препаратами синтетического происхождения привело к появлению новой нозологической формы, получившей название лекарственной болезни. Так, в настоящее время, по данным ВОЗ, 2,5-5% госпитализированных пациентов составляют больные с лекарственными осложнениями.

Широкий спектр фармакологического действия фитопрепаратов обусловлен наличием в лекарственных растениях различных групп биологически активных веществ. Очевидным преимуществом лекарственных средств природного происхождения является их малая токсичность, комплексность воздействия и возможность длительного применения без развития существенных побочных явлений.

Актуальность темы диссертационной работы Исмаилова И.З. не вызывает никаких сомнений, так как одной из главных задач любого государства является обеспечение населения страны эффективными и безопасными лекарственными средствами, обладающими высокой фармакологической активностью. Достаточные запасы лекарственного растительного сырья в Кыргызской Республике позволяют реализовать программы импортозамещения лекарственных средств, разрабатывать и внедрять отечественные лекарственные препараты.

Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ, проводимых в Кыргызской государственной медицинской академии им И.К. Ахунбаева по теме НИР «Разработка новых фармакологических средств природного и синтетического происхождения и изучение использования лекарственных препаратов в практической медицине».

Научная новизна исследования

Диссертационная работа Исмаилова И.З. является оригинальным научным трудом, при выполнении которого автором были получены результаты, новизна которых вполне очевидна.

На основе проведенного анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в Киргизии диссертантом обоснована актуальность создания и изучения иммуномодуляторов природного происхождения из местного растительного сырья.

Автором диссертационной работы впервые теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* и разработаны показатели качества полученного фитозэкстракта, необходимые для его стандартизации.

Диссертантом впервые изучены основные токсикологические характеристики полученного сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* - острая и хроническая токсичность, мутагенность, а также получены данные по спектру его фармакологических свойств: иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, антиоксидантная и противоопухолевая активность.

Так, Исмаиловым И.З. установлено, что сухой экстракт *Padus Grayana Maxim* является малотоксичным и относится к 5 классу токсичности по международной системе классификации токсичности веществ GHS.

На экспериментальной септической модели у мышей, индуцированной клиническим изолятом *Staphylococcus aureus*, актором показано, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Эти данные были подтверждены в исследованиях *in vitro*, в которых было установлено отсутствие активации ИФН- γ и подавление продукции IL-1 β и TNF- α стимулированных МНК липополисахаридом грамотрицательных бактерий, что подтверждает наличие противовоспалительного действия у изучаемого фитозэкстракта.

Кроме того, диссертантом установлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro* обладает противоопухолевым действием в отношении линий опухолевых клеток аденокарциномы желудка человека, цервикальной аденокарциномы человека, панкреатической карциномы человека и рабдомиосаркомы мышей, а так же умеренно выраженными антиоксидантными свойствами, сопоставимыми с фитопрепаратом Эхинацеи пурпурной (Иммунал).

Впервые теоретически и экспериментально обоснованы схемы рациональной рецептуры и технологии готовых лекарственных форм (ГЛФ) фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше. Разработаны методики оценки качества ГЛФ фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, проведена их стандартизация по основным действующим веществам, изучена стабильность при хранении.

Научная новизна диссертационной работы Исмаилова И.З. объективно подтверждена двумя Патентами на изобретение Государственной службы интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики: Патент № 20170100.1 «Способ получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayana Maxim*» и Патент № 20170104.1

«Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayana Maxim*».

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов, сформулированных в диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств», определяется использованием адекватных методов исследования, необходимых для решения поставленных научных и практических задач, а так же грамотно проведенным анализом большого экспериментального материала, полученного автором в ходе выполнения данного исследования.

Полученные цифровые данные подвергнуты адекватной статистической обработке. Все это позволяет признать основные положения работы, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, обоснованными и достоверными.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

Результаты исследований, полученные в диссертационной работе Исмаилова И.З., представляют большой научный и практический интерес для фармакологии, фармации и здравоохранения страны.

В результате проведенных исследований разработаны технология получения и методы стандартизации сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, изучены его токсикологические характеристики и спектр фармакологической активности.

По результатам исследований диссертантом разработаны проекты фармакопейной статьи предприятия (ФСП), опытно-промышленные регламенты на готовые лекарственные формы фитопрепарата *Padus Grayana Maxim* и получены опытные серии разработанных готовых лекарственных форм.

Совокупность полученных автором результатов, теоретические положения, выводы имеют научное, прикладное и социальное значение.

Разработанные оптимальные ГЛФ фитопрепарата из надземных частей *Padus Grayana Maxim* с использованием современных технологий позволят расширить арсенал иммуностропных фитопрепаратов для перорального применения, будут способствовать освоению производства лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья и развитию отечественной фармацевтической промышленности Киргизии.

Оценка внутреннего единства полученных результатов

Изучение диссертационной работы Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств», с полным основанием позволяет считать её логически последовательным по структуре и содержанию научным трудом.

Все разделы диссертационной работы выполнены в последовательной взаимосвязи и подчинены главной цели исследования. Научные положения и выводы основываются на анализе и обобщении полученных результатов исследования и являются их логическим завершением. Всё это позволяет заключить, что результаты, полученные при выполнении диссертационной работы, обладают внутренним единством.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает введение, литературный обзор, главу «Материалы и методы исследования», 5 глав с описанием результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 303 использованных библиографических источников, из них 183 отечественных и стран ближнего зарубежья и 120 – дальнего зарубежья; 3 приложений.

Диссертационная работа изложена на 413 страницах текста, выполненного на компьютере, шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 38 таблицами, 28 рисунками, 28 микрофотографиями.

Соответствие диссертации специальности

Содержание рецензируемой диссертационной работы Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств», полностью соответствует паспортам научных специальностей 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Подтверждение достаточной полноты изложения материала диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты диссертационной работы Исмаилова И.З. отражены в 18 научных статьях диссертанта, опубликованных в периодических

42

рецензируемых научных изданиях Кыргызской Республики, Российской Федерации и Германии, индексируемых системой РИНЦ, и 2-х Патентах на изобретение.

Тематика и содержание опубликованных в открытой печати научных работ соответствуют профилю диссертации и достаточно полно отражают её содержание, что позволяет считать, что основные научные положения, результаты и выводы диссертации Исмаилова И.З. в достаточной степени отражены в опубликованных научных трудах.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Содержание автореферата диссертационной работы И.З. Исмаилова в полном объеме включает в себя результаты проведенных исследований и соответствует содержанию диссертационной работы.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Оценивая рецензируемую научную работу в целом, необходимо отметить ее высокий информационный и методический уровень. Полученные диссертантом результаты тщательно обработаны, проиллюстрированы таблицами и рисунками хорошего информационного и технического качества. Диссертация написана грамотным литературным языком, легко читается и воспринимается.

Претензий к оформлению диссертации нет.

Вместе с тем, при ознакомлении с работой возникли некоторые вопросы и замечания:

1. Проводились ли Вами исследования по оценке сырьевых ресурсов, необходимых для производства фитопрепарата из *Padus Grayana Maxim* в Вашей стране?
2. У фитопрепарата с подобным спектром фармакологической активности в дальнейшем было бы целесообразно изучить его возможное противовирусное действие.
3. Чем обусловлен выбор именно сублимационной сушки?
4. Почему выбрана 40% концентрация экстрагента этанола для получения экстракта из растительного сырья – надземных частей *Padus Grayanae Maxim*?
5. Чем обусловлен выбор вспомогательных веществ и их количество при изготовлении таблеток, капсул и гранулированного порошка из изучаемого фитоэкстракта?

- 46
6. Почему в качестве позитивного контроля при изучении противоопухолевой активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* был выбран доксорубицин?
 7. Почему при изучении противовоспалительной активности экстракта *Padus Grayanae Maxim* не использовали общепринятую модель воспаления «Каррагениновый отек лапки» у мышей?
 8. В рецензируемой диссертационной работе отмечаются единичные опечатки и некоторые стилистические погрешности.

Приведенные вопросы и замечания не снижают общую теоретическую и практическую значимость выполненной диссертационной работы Исмаилова И.З., которая заслуживает высокой оценки.

Заключение

Диссертационная работа Исмаилова И.З. на тему: «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – разработку и изучение фармакологических свойств нового фитопрепарата с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Диссертационная работа Исмаилова И.З. соответствует паспортам специальностей 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости диссертационная работа Исмаилова И.З. соответствует всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор достоин искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Диссертационная работа Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01

– технология получения лекарств и отзыв на неё обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедр фармакологии №2 и фармацевтической технологии с курсом биотехнологии Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 7 от 22 мая 2018г).

Отзыв составлен:

Зав. кафедрой фармакологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон раб.: 8 (347) 272-49-25,
доктор медицинских наук,
(42.00.25 – фармакология, клиническая фармакология), профессор

Валеева Лилия Анваровна

Зав. кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон раб.: 8 (347) 272-41-73,
E-mail: shikmann@mail.ru
доктор фармацевтических наук
(15.00.01-технология получения лекарств и организация фармацевтического дела),
доцент



Шикова Юлия Витальевна

Подписи заверяю

«16» 2018 г.

ЯВОЧНЫЙ ЛИСТ

членов диссертационного совета Д 03.17.558 при КГМА им. И.К. Ахунбаева МЗ Кыргызской Республики и Институте биотехнологии НАН Кыргызской Республики к заседанию диссертационного совета 22 июня 2018 г., протокол № 7 по защите диссертации **Исмаилова Исабека Зайлидиновича** «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств

№	Фамилия, И.О.	Ученая степень, шифры специальностей в совете	Явка на заседание (подпись)	Получение бюллетеня (подпись)
1	Зурдинов А.З.	докт. мед. наук, 14.03.06; 14.04.03		
2	Жунушов А.Т.	докт. вет. наук, 03.01.06		
3	Сабирова Т.С.	канд. мед. наук, 14.03.06		
4	Аденов Ж.А.	докт. хим. наук, 03.01.04		
5	Исакова Ж.Т.	докт. мед. наук, 03.01.04		
6	Исмаилов И.З.	канд. фарм. наук, 14.04.01, 14.04.03		
7	Галиев Р.С.	докт. вет. наук, 03.01.06		
8	Жумашев Ж.Ж.	докт. биол. наук, 03.01.04		
9	Умралина А.Р.	докт. биол. наук, 03.01.04		
10	Махмудова Ж.А.	докт. биол. наук, 03.01.04		
11	Асанакунов Б.А.	канд. биол. наук, 03.01.06		
12	Нанаева М.Т.	докт. мед. наук, 14.03.06		
13	Куттубаева К.Б.	докт. мед. наук, 14.03.06; 14.04.01		
14	Махатов Б.К.	докт. фарм. наук, 14.04.01, 14.04.03		
15	Сагиндыкова Б.А.	докт. фарм. наук, 14.04.01, 14.04.03		
16	Серикбаева А.Д.	докт. биол. наук, 03.01.06		
17	Мураталиева А.Дж.	канд. фарм. наук, 14.04.01, 14.04.03		
18	Тилекеева У.М.	докт. мед. наук, 14.03.06		
19	Чонбашева Ч.К.	докт. мед. наук, 14.03.06		
20	Устенова Г.О.	докт. фарм. наук, 14.04.01, 14.04.03		
21	Шукирбекова А.Б.	докт. фарм. наук, 14.04.01		

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 03.17.558,
к.м.н., доцент



Сабирова Т.С.

ПРОТОКОЛ
заседания счетной комиссии,
избранной диссертационным советом Д 03.17.558 при КГМА
им. И.К. Ахунбаева МЗ Кыргызской Республики и Институте биотехнологии
НАН Кыргызской Республики.

от 22 июня 2018 г.

Состав избранной комиссии: председатель - докт. фарм. наук,
профессор Махатов Б.К.; члены - докт. фарм. наук,
профессор Шукирбекова А.Б.; докт. мед. наук,
профессор Чонбаева Ч.Р.

Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации **Исмаилова Исабека Зайлидиновича** на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01 – технология получения лекарств.

Диссертационный совет утвержден в составе 19 членов сроком на два года. В состав совета дополнительно с правом решающего голоса введены два члена.

Присутствовало на заседании 17 членов диссертационного совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 8

Роздано бюллетеней 13
Осталось не розданных бюллетеней 4
Оказалось в урне бюллетеней 13

Результаты голосования по вопросу ходатайства о присуждении ученой степени доктора фармацевтических наук Исмаилову Исабеку Зайлидиновичу:

подано голосов 13
за 13
против нет
недействительных бюллетеней нет

Председатель счетной комиссии проф. Махатов Б.К. (ф.и.о.) [подпись] (подпись)
Члены счетной комиссии: проф. Шукирбекова А.Б. (ф.и.о.) [подпись] (подпись)
проф. Чонбаева Ч.Р. (ф.и.о.) [подпись] (подпись)

Подписи членов счетной комиссии заверяю
Ученый секретарь диссертационного совета,
к.м.н., доцент



[подпись]

Т.С. Сабирова

Кыргыз Республикасы

ДИПЛОМ

АРТЫКЧЫЛЫГЫ МЕНЕН
ГВ № 91386

КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК
АКАДЕМИЯСЫ

Мамлекеттик аттестациялоо комиссиясынын
2000-жылы 14-июнундагы чечими менен

Исмаилов Исабек Зайлидиновичке

"Фармация" адистиги боюнча
Провизор квалификациясы ыйгарылды

Мамлекеттик аттестациялоо
комиссиясынын төрагасы:

Директор:



Диплом жогорку билем жөнүндөгү мамлекеттик
документ болуп эсептелет.

2 барак тиркеме милдеттүү.



Каттоо номери 18

Бишкек шаары, 2000-жыл 14-июнь



Кыргызская Республика

ДИПЛОМ

С ОТЛИЧИЕМ
ГВ № 91386

КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

Решением государственной аттестационной комиссии
от 14 июня 2000 года

Исмаилову Исабеку Зайлидиновичу

присвоена квалификация Провизор
по специальности "Фармация"

Председатель государственной
аттестационной комиссии:

Директор:



Диплом является государственным документом
о высшем образовании.

Приложение на 2 листах обязательно.



Регистрационный номер 18

Город Бишкек, 14 июня 2000 года



КЫРГЫЗ МАМАКЕШПНИК
ДИВУНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ

ГВ № 91386

дипломуна тиркеме

Каттоо номери 18

он датасы 2000-жыл 14-ноябрь

оттук аттестациялоо комиссиясынын

шайы 14-ноябрьда чечими менен

"Фармацевт" адистиги боюнча

адистиги боюнча

ф. квалификациясым ыйгарылды.

ет 2 барактан турат.

А.А.А.

Б.Б.Б.



Фамилиясы, аты, аты, аты:

Исмаилов Исмаил Закирович

Туулган жылы: 17-ноябрь 1977-жылы

Билими жөнүндөгү баштапкы документи:

1994-жылы орто билим жетүүдө берилген

аттестациясы.

Кирүү сыноолору: өткөн

Кирди: 1995-жылы Кыргыз мамлекеттик

медициналык институтуна

Окууну аяктады: 2000-жылы Кыргыз

мамлекеттик медициналык академияда

Факкультет: Фармацевтикалык

Окууну күндүзгү түрүнүн нормативдүү

монопоту: 5 жыл

Адистиги: Фармацевт

Адистешүү:

Жыйынтыктоочу мамлекеттик экзамендер:

1. Фармацевтикалык билим

... *Ж.А.Ж.*

2. Дары-дармдардын аспаптары

... *Ж.А.Ж.*

3. Фармацевтикалык жана фармацевт

... *Ж.А.Ж.*

4. Фармацевтикалык

... *Ж.А.Ж.*

Вүтүрүү квалификациялык иштеринин

аткарылышы:

Коргоонун жыйынтыгы:

Бул диплом билим жана квалификация

деңгээлине ылайык профессионалдык

ишмердүүлүккө, аспирантурага өтүүгө укук

берет.

Легализация үчүн

**КОПИЯ
ВЕРНА**

Фамилиясы, аты, аты, аты:

Исмаилов Исмаил Закирович

Туулган жылы: 17-ноябрь 1977-жылы

Билими жөнүндөгү баштапкы документи:

1994-жылы орто билим жетүүдө берилген

аттестациясы.

Кирүү сыноолору: өткөн

Кирди: 1995-жылы Кыргыз мамлекеттик

медициналык институтуна

Окууну аяктады: 2000-жылы Кыргыз

мамлекеттик медициналык академияда

Факкультет: Фармацевтикалык

Окууну күндүзгү түрүнүн нормативдүү

монопоту: 5 жыл

Адистиги: Фармацевт

Адистешүү:

Жыйынтыктоочу мамлекеттик экзамендер:

1. Фармацевтикалык билим

... *Ж.А.Ж.*

2. Дары-дармдардын аспаптары

... *Ж.А.Ж.*

3. Фармацевтикалык жана фармацевт

... *Ж.А.Ж.*

4. Фармацевтикалык

... *Ж.А.Ж.*

Вүтүрүү квалификациялык иштеринин

аткарылышы:

Коргоонун жыйынтыгы:

Бул диплом билим жана квалификация

деңгээлине ылайык профессионалдык

ишмердүүлүккө, аспирантурага өтүүгө укук

берет.

Легализация үчүн



КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Приложение к диплому

ГВ № 91386

Регистрационный номер 18

Дата выдачи 14 ноября 2000 года

Решением государственной аттестационной

комиссии от 14 ноября 2000 года

присвоена квалификация *Фармацевт*

по специальности "Фармацевт"

Документ содержит 2 листа.

Ректор: *А.А.А.*

Декан: *Б.Б.Б.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*

Секретарь: *В.В.В.*



14

КОПИЯ
ВЕРНА

суу мезгилинде төмөнкү дисциплиналар боюнча зачет жана жыйынтыктоочу экзамендерди берди:

Дисциплиналардын аталышын	Сааттардын жалпы саны	Жыйынтыктоочу баасы
орук	54	зачет
атын тили жана фарм. терминология	130	жакшы
Индивидуалдык психология	36	зачет
Культурология	29	зачет
Азык тили	146	зачет
арыс/орук тили	146	зачет
сине тарбиясы	364	зачет
Медицина тарыхы	18	зачет
Индивидуалдык укук	36	зачет
экономика	52	ж. жакшы
Философия	144	ж. жакшы
ен соолукка пайдалуу турмуштун жол-жобосу	51	зачет
Минимал жана биофизикалык негиздери менен	148	жакшы
мология	57	жакшы
Программалаштырылган негиздери жогорку математика	76	жакшы
Информатика	72	жакшы
Калып химия	111	ж. жакшы
Органикалык химия	252	ж. жакшы
Нормалдык физиология анатомия негиздери менен	147	жакшы
Минималдык жана коллоиддик химия	180	ж. жакшы
Биохимия	158	ж. жакшы
Оттекине	144	ж. жакшы
Итологиялык физиология	105	ж. жакшы
Микробиология	111	ж. жакшы
Калып гигиена	54	зачет
Молдотуу негиздери жана жаратылышты коргоо	52	зачет
Малитиналык химия	252	ж. жакшы
Дары формаларынын дарыканалык технологиясы	204	ж. жакшы
Фармацевтикалык химия	476	ж. жакшы
Фармакология	268	ж. жакшы
Дары формаларынын технологиясы	235	ж. жакшы
Биотехнология	102	ж. жакшы
Технологиялык химия	146	ж. жакшы
Фармакология	260	ж. жакшы
Фармакотерапия	95	ж. жакшы
Фармацевтикалык экономикасы жана укуктар	224	ж. жакшы
Менеджмент жана маркетинг фармацида	119	зачет
Индивидуалдык фармтоол таанууга киришүү	125	ж. жакшы
Артыргыч чейинки биринчи жардам	54	зачет
Укуктарда шарттарда экстремалдык медициналык жардам	36	зачет

Время обучения сдал(а) зачеты и итоговые экзамены по следующим дисциплинам:

Наименование дисциплины	Общее количество часов	Итоговая оценка
1. История	54	зачетом
2. Латинский язык и фарм. терминология	130	хорошо
3. Медицинская психология	36	зачетом
4. Культурология	29	зачетом
5. Английский язык	146	зачетом
6. Кыргызский/русский язык	146	зачетом
7. Физвоспитание	364	зачетом
8. История медицины	18	зачетом
9. Медицинское право	36	зачетом
10. Экономика	52	отлично
11. Философия	144	отлично
12. Здоровый образ жизни	51	зачетом
13. Физика с основами биофизики	148	хорошо
14. Биология	57	хорошо
15. Высшая математика с основами программирования	76	хорошо
16. Информатика	72	хорошо
17. Общая химия	111	отлично
18. Органическая химия	252	отлично
19. Нормальная физиология с основами анатомии	147	хорошо
20. Физическая и коллоидная химия	180	отлично
21. Биохимия	158	отлично
22. Ботаника	144	отлично
23. Патологическая физиология	105	отлично
24. Микробиология	111	отлично
25. Общая гигиена	54	зачетом
26. Основы зоологии и охраны окружающей среды	52	зачетом
27. Аналитическая химия	252	отлично
28. Аптечная технология лекарственных форм	204	отлично
29. Фармацевтическая химия	476	отлично
30. Фармакология	268	отлично
31. Технология готовых лекарственных форм	235	отлично
32. Биотехнология	102	отлично
33. Токсикологическая химия	146	отлично
34. Фармакология	260	отлично
35. Фармакотерапия	95	отлично
36. Организация и экономика фармации	224	отлично
37. Менеджмент и маркетинг в фармации	119	зачетом
38. Медицинская фармацевтическое товароведение	125	отлично
39. Первая доврачебная помощь	54	зачетом
40. Экстренная медицинская помощь в ЧС	36	зачетом

Дисциплиналардын аталышы	Сааттардын жалпы саны	Жыйынтык баа
41. МАД	268	жакшы
Курстук жинтерия (проекттерди) аткарып		
Практикаларды өтүү:		
42. Фармациянын экономикасы менен тааныштырууну уюштуруу	36	жакшы
43. Ботаника боюнча талаа практикасы	72	жакшы
44. Дары-дармек жасоону дарыканалык технологиясына киргизүү	72	жакшы
45. Медициналык үйрөнүү	72	жакшы
46. Фармакогнозия	108	жакшы
47. Дары формаларынын технологиясы	144	жакшы
48. Дары-дармек формаларынын технологиясы	112	жакшы
49. Дары-дармек каражаттарынын сапатына көзөмөлдү ыгуу	252	жакшы
50. Фармациянын экономикасы жана уюштуруу	162	жакшы
51. Ресурстарды таануу	36	жакшы

- ДОКУМЕНТИН АЯГЫ -

* - башка окуу жайында окуган мезгилде



Наименование дисциплины	Общее количество часов	Итоговая оценка
41. МАД	268	жакшы
Выполнил(и) курсовые работы (проекты):		
Прошел (прошла) практика:		
42. Ознакомительная по организации экономики фармации	36	отлично
43. Полевая по ботанике	72	отлично
44. Производственная по аптечной технологии лекарственных форм	72	отлично
45. Медицинская ознакомительная	72	отлично
46. Фармакогнозия	108	отлично
47. Технология лекарственных форм	144	отлично
48. Технология готовых лекарственных форм	112	отлично
49. Контроль качества лекарственных средств	252	отлично
50. Организация и экономика фармации	162	отлично
51. Ресурсоведение	36	отлично

- КОНЕЦ ДОКУМЕНТА -

* - за время обучения в другом учебном заведении



Я, КАРАКУЧУКОВ ДУЙШОНБЕК САБАТБЕКОВИЧ, частный нотариус Октябрьского нотариального округа г. Бишкек, Кыргызской Республики, свидетельствую верность этой копии с подлинником документа при сличении копии с подлинником в последнем подчисток, приписок, зачеркнутых слов и иных не оговоренных исправлений и/или каких-либо существенностей не оказалось.

Зарегистрирано в реестре за НН

Взыскано государственной пошлины

[illegible]

Прошнуровано и пронумеровано
на 4 (четыре) листах
Частный нотариус
Каракучков Д.С.





« 27 » сентября 20 18 г.
Я, КАРАКУЧУКОВ ДУЙШОНБЕК САБАТБЕКОВИЧ,
частный нотариус Октябрьского нотариального
округа г. Бишкек, Кыргызской Республики,
свидетельствую достоверность этой копии в
подлинное документа,
при сличении копий с оригиналом в последнем
подчисток, приписок, зачеркнутых слов и иных
не оговоренных исправлений и на каких-либо
особенностей не оказалось.
Зарегистрировано в реестре за № 336
Выдано нотариальной печатью 5-000000

Карачуков



Кыргыз Республикасы
Улуттук аттестациялык комиссия

ИЛИМДИН КАНДИДАТЫНЫН
ДИПЛОМУ

Кыргыз Республикасынын Улуттук аттестациялык
комиссиясынын 2004-жыл.д. 28.12
чечими менен (протокол № 8К-1/15)

КОПИЯ
ВЕРНА

Исмаилов Исабек Зайлидиновичке

фармацевдик илимдеринин

КАНДИДАТЫ

ОКУМУШТУУЛУК ДАРАЖАСЫ БЕРИЛДИ



Улуттук аттестациялык
комиссиянын төрагасы

Башкы окумуштуу секретары

ИК № 001348

А.К. Зайлидинов

Бишкек

Решением Национальной аттестационной комиссии
Кыргызской Республики
от 28 декабря 2004 года

Исмаилову Исабеку Зайлидиновичу

присуждена ученая степень

КАНДИДАТА

фармацевтических наук

By decision of the National attestation commission
of the Kyrgyz Republic the degree of

CANDIDATE (Ph.D)

of Pharmaceutical sciences

Isabek Z. Ismailov



is conferred on

on 28 December 2004

Председатель ИАК

Главный ученый секретарь

А.К. Зайлидинов

Башкы
09

51

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.К. АХУНБАЕВА**



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и
лечебной работе

КГМА им.И.К. Ахунбаева,

д.м.н., профессор

Сопуев А.А.

2018 г.

ВЫПИСКА

из протокола № 12 заседания кафедры базисной и клинической
фармакологии им. М.Т. Нанаевой КГМА
им. И.К. Ахунбаева

г. Бишкек

«06» февраля 2018 г.

Председатель: д.м.н., профессор, каф. базисной и клинической
фармакологии Тилекеева У.М.

Секретарь: преподаватель каф. базисной и клинической фармакологии
Мурзабаева Э.Б.

Присутствовали:

1	Зурдинов А.З.	Зав. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА, член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор
2	Тилекеева У.М.	д.м.н., профессор каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
3	Нанаева М.Т.	д.м.н., профессор, научный консультант каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
4	Кутгубаева К.Б.	д.м.н., профессор, зав. каф. терапевтической стоматологии КГМА
5	Чолпонбаев К.С.	д.фарм.н., профессор зав. каф. управления и экономики фармации, технологии лекарственных средств им. проф. Матыева Э.С.
6	Маатов Т.О.	к.м.н., доцент каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
7	Сабирова Т.С.	к.м.н., доцент каф. базисной и клинической фармакологии КГМА

52

8	Кундашев У.К.	к.м.н., доцент каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
9	Жумагулова Ж.О.	к.м.н., доцент каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
10	Исмаилов И.З.	к.фарм.н., доцент каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
11	Ануварбекова А.А.	PhD, и.о. доц. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
12	Токтоналиева Н.У.	к.фарм.н., ст. преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
13	Назарбеков И.М.	к.м.н., преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
14	Молдоташев Б.С.	уполномоченное лицо ОсОО «Биовит» (фармацевтический завод)
15	Нышанбаев М.Т.	ст. преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
16	Даулетбеков Н.Д.	ст. преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
17	Осмонбеков М.Д.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
18	Токтогулова Б.А.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
19	Бараканова Р.И.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
20	Айтбаева А.З.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
21	Карыбекова Ж.К.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
22	Кушбакова А.Т.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
23	Уметалиева Н.З.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
24	Байысбеков К.Б.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
25	Нурланбеков С.Н.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
26	Аманалиева Ж.Дж.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
27	Мырзатаева Ч.К.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА

28	Тилебалиева А.Ж.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
29	Эсенканова С.И.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
30	Исмаилов У.Ш.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА
31	Мурзабаева Э.Б.	преп. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА

Председатель:

ПОВЕСТКА ДНЯ:

обсуждение диссертации к. фарм. н., доцента кафедры базисной и клинической фармакологии Исмаилова И.З. на тему: «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств, 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Разрешите представить Вам краткую информацию о соискателе. Исмаилов Исабек Зайлидинович в 2000 году с отличием окончил фармацевтический факультет КГМА, в 2004 году успешно защитил кандидатскую диссертацию. В 2000 - 2005 гг. – ассистент кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА, 2005-2008 гг. - старший преподаватель кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА, 2008 – 2016 гг. – декан фармацевтического факультета КГМА. С 2008 года по настоящее время работает доцентом кафедры базисной и клинической фармакологии.

Научный консультант: член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор Зурдинов А.З., зав. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА им. И.К. Ахунбаева.

Тема диссертации и научный консультант были утверждены 28 октября 2011 года решением Ученого Совета КГМА им. И.К. Ахунбаева (выписка из протокола Ученого совета № 2).

Рецензенты:

1. д.фарм.н., профессор Чолпонбаев К.С. – заведующий кафедрой управления и экономики фармации, технологии лекарственных средств КГМА им. И.К. Ахунбаева (14.01.04 – технология получения лекарств);

2. д.м.н., профессор Куттубаева К.Б. - заведующая кафедрой терапевтической стоматологии КГМА им. И.К. Ахунбаева (14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология).

СЛУШАЛИ:

доклад доцента Исмаилова И.З. с изложением основных положений диссертационной работы на тему: «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств».

Исмаилов И.З.

Уважаемый председатель, уважаемые коллеги!

Разрешите представить Вашему вниманию нашу работу на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» (слайд №1).

Актуальность темы диссертации. Растительный мир был и остается одним из основных источников получения лекарств. В документах ВОЗ признается важность гербальной медицины, а также констатируется растущий спрос на препараты природного происхождения не только в развивающихся странах, таких как Германия, Франция, но и других странах мира. В Стратегии ВОЗ рекомендуются меры вмешательства по обеспечению надлежащего проведения научных исследований, контроля качества, безопасности и эффективности гербальной медицины в клинической практике. Подтверждением актуальности разработки новых фитопрепаратов является присвоение в 2015 году Нобелевской премии по медицине и физиологии китайскому фармакологу Ту Юю за открытие артемизина из полыни однолетней.

Поиск новых иммуномодуляторов обусловлен широким распространением иммунодефицитных состояний, а также ростом заболеваний, склонных к хроническому и рецидивирующему течению на фоне низкой эффективности проводимой базовой терапии.

Разработка оригинальных фитопрепаратов, в том числе и иммуномодуляторов, является важнейшим направлением развития фармакологии и фармацевтической промышленности, т.к. Кыргызстан обладает богатейшими растительными ресурсами.

При разработке новых фитопрепаратов в настоящее время предпочтение отдается наиболее эффективным, безопасным и удобным в применении, экономически доступным лекарственным формам.

Лекарственные препараты, изготовленные на основе сухих растительных, вполне отвечают этим требованиям (слайды 2, 3).

Цель исследования: обоснование и разработка технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim*, исследование их фармацевтических и фармакологических свойств.

Задачи исследования

1. Провести анализ фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в Кыргызской Республике по фармакотерапевтическим группам, лекарственным формам, ценовым характеристикам и фирмам-производителям с целью обоснования перспективности создания иммуномодуляторов на основе сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* из местного растительного сырья.
2. Разработать технологические параметры получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и провести стандартизацию полученного сухого экстракта (субстанции) согласно фармакопейным требованиям.
3. Изучить физические, фитохимические и технологические свойства сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*. Разработать и валидировать методику определения комплекса БАВ в готовой лекарственной форме.
4. Провести доклинические исследования спектра фармакологической активности, иммуностропных свойств и токсикологических характеристик сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.
5. Теоретически и экспериментально обосновать оптимальный состав и разработать рациональную технологию получения твердых лекарственных форм с сухим экстрактом *Padus Grayanae Maxim* для перорального приема в форме саше, капсул, таблеток.
6. Провести исследования по установлению основных показателей качества разработанных лекарственных форм для их стандартизации, обосновать условия хранения и срок годности.
7. Разработать необходимую нормативную документацию на субстанцию и готовые лекарственные формы на основе сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в виде проектов ВФС, лабораторных и опытно-промышленных регламентов на производство (слайды 4, 5, 6).

Научная новизна (слайд 7, 8, 9).

На основе проведенного анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в КР, обоснована актуальность создания и

изучения иммуномодуляторов природного происхождения из местного растительного сырья.

Впервые теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, включающий в себя основные стадии: экстрагирование, упаривание, очистку, сушку и стабилизацию. Разработаны показатели качества полученного фитоэкстракта, необходимые для его стандартизации согласно фармакопейным требованиям.

Впервые получены данные о фармако-токсикологических свойствах сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*: изучены острая и хроническая токсичность, мутагенность, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, антиоксидантная и противоопухолевая активность.

Впервые теоретически и экспериментально обоснованы схемы рациональной рецептуры и технологии готовых лекарственных форм фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше, экономически доступных, удобных в применении и стабильных при хранении. Разработаны методики оценки качества ГЛФ фитопрепарата из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, проведена их стандартизация по основным действующим веществам, изучена стабильность при хранении.

Научная новизна работы подтверждена 2 Патентами на изобретение: «Способы получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*» и «Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту (слайды 10, 11, 12).

1. Отечественный рынок фармацевтических препаратов недостаточно насыщен препаратами-иммуномодуляторами: в аптеках имеется в продаже только около 50% от зарегистрированных в Кыргызстане препаратов из группы иммуномодуляторов. Имеется потребность в разработке и внедрении препаратов из группы иммуномодуляторов, а для фирм, поставляющих лекарственные средства на рынок Кыргызстана, существует возможность ввоза новых препаратов, регулирующих иммунитет.
2. Разработаны технологические параметры эффективного и экологически безопасного получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*, установлен качественный и количественный состав БАВ и регламентируемые показатели для его стандартизации согласно фармакопейным требованиям.

3. Изучение острой токсичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на мышах и крысах при оральном пути введения позволяет отнести изучаемый фитоэкстракт к 5 классу токсичности по международной системе классификации токсичности веществ (GHS).
4. Изучение профиля безопасности фитоэкстракта *Padus Grayanae Maxim* в дозах 300, 600 и 900 мг/кг в течение 30 и 90 суток не выявило отрицательного влияния изучаемого фитоэкстракта на общее состояние, массу тела, показатели периферической крови, биохимические параметры сыворотки крови и морфологическую картину внутренних органов экспериментальных животных.
5. Доклиническое изучение фармакологической активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* показало, что изучаемый фитоэкстракт обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антиоксидантным действиями.
6. Разработаны оптимальный состав и технология производства готовых твердых лекарственных форм из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, основные показатели качества для их стандартизации.

Общая методология исследований (слайд 13).



Объекты и методы исследования (слайд 14).



Анализ фармацевтического рынка иммуномодуляторов в Кыргызской Республике (слайд 15).

На фармацевтическом рынке КР присутствуют 56 торговых наименований иммуномодуляторов, наибольшую часть ассортимента составляют группа «L03AX Иммуностимуляторы другие» – представленная 16 торговым наименованием ЛС, и группа «L03AB Интерфероны», представленная 6 торговыми наименованиями ЛС.

В структуре поставок иммуномодуляторов лидирующую позицию занимает Россия (60,71%). Наибольший удельный вес среди иммуномодуляторов на фармацевтическом рынке КР принадлежит твердым лекарственным формам (53,57%).

Наиболее экономически доступные иммуномодуляторы на фармрынке Кыргызской Республики представлены твердыми лекарственными формами. Кыргызстанский рынок фармацевтических препаратов недостаточно насыщен препаратами-иммуномодуляторами: в аптеках имеется в продаже только около 50% от зарегистрированных в Кыргызстане препаратов из группы иммуномодуляторов.

Аптеки имеют устоявшийся ассортимент иммуномодуляторов, большая часть из них относится к препаратам с высокой скоростью движения. Постоянный спрос и стабильная доходность характерна для 5 препаратов (Альтевир, Рибомунил, Полиоксидоний, Иммунал, Генферон Лайт).

Таким образом, полученные данные позволяют констатировать, что в Кыргызстане существует потребность в разработке и внедрении препаратов из группы иммуномодуляторов.

Технология получения изучаемого фитоэкстракта представлена на слайде 16.



Доклинические исследования сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* (слайд 17).

Острая токсичность изучалась на 84 половозрелых аутбредных белых мышах массой $20 \text{ г} \pm 10\%$ и 84 крысах массой $155 \text{ г} \pm 10\%$. Фитоэкстракт вводили однократно *per os* в дозах 500 мг/кг, 1000 мг/кг, 1500 мг/кг и 2000 мг/кг. При оральном пути введения установить ЛД₅₀ сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* на мышах и крысах не удалось, поскольку максимальная доза 2000 мг/кг не приводила к смертности и не обладала токсичностью. По результатам изучения острой токсичности согласно международной системе классификации токсичности веществ GHS сухой экстракт *Radus Grayanae Maxim* можно отнести 5 классу токсичности.

Гистологическое исследование печени тонкого кишечника, селезёнки, желудка, сердца и почек экспериментальных животных – мышей и крыс, не выявило патологических изменений во внутренних органах.

Изучение хронической токсичности сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* (слайд 18).

Целью данного раздела исследований являлось изучение переносимости и безопасности сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* при многократном введении на 112 половозрелых аутбредных крысах массой $155 \text{ г} \pm 10\%$ в трех экспериментальных дозах при введении в течение 1 и 3 месяцев. В течение эксперимента изучаемое вещество хранилось при комнатной температуре, в темноте, в плотном закрытом контейнере. Изучаемое вещество вводили животным внутрижелудочно с помощью зонда

1 раз в сутки за 2 часа до приема пищи один раз в сутки. Продолжительность эксперимента составляла: 30 суток (субхроническая токсичность) и 90 суток (хроническая токсичность).

Для изучения субхронической и хронической токсичности изучаемое вещество вводили в дозах 900мг/кг, 600мг/кг и 300мг/кг. В ходе эксперимента учитывались следующие показатели: масса тела и общее состояние животных, количество гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ, а также некоторые биохимические показатели, характеризующие состояние белкового, углеводного и липидного обменов.

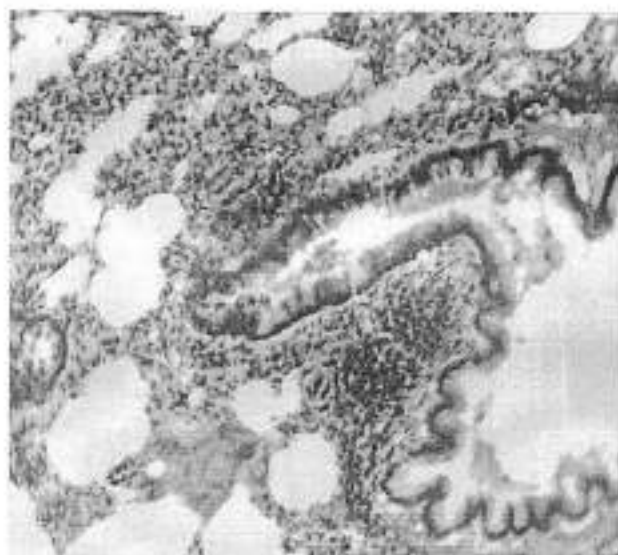
Анализ динамики массы тела крыс показывает, что вес животных равномерно увеличивался на протяжении всего исследования, как в контрольной группе, так и в опытных группах. Увеличение дозы препарата в группах экспериментальных животных, получавших фитозэкстракт, не оказывало статистически значимого влияния на динамику массы их тела.

Влияние сухого экстракта Padus Grayanae Maxim на гематологические показатели крови. Месячное введение экспериментальным животным изучаемого фитозэкстракта в дозах 300мг/кг, 600мг/кг и 900 мг/кг привело к достоверному увеличению количества лейкоцитов в периферической крови. При введении фитозэкстракта в течение трех месяцев также было выявлено достоверное увеличение количества лейкоцитов. Все остальные гематологические показатели у животных контрольных и опытных групп находились в пределах физиологических норм

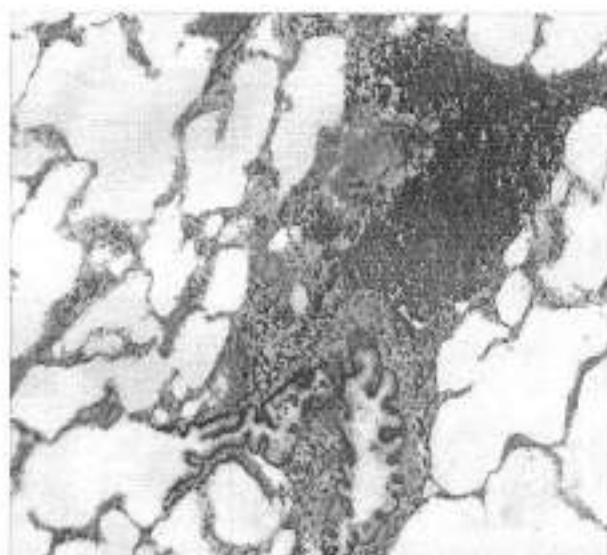
Результаты изучения влияния сухого экстракта Padus Grayanae Maxim на морфо-функциональное состояние внутренних органов экспериментальных животных при введении 300, 600 и 900 мг/кг в течение 1 месяца (слайд 19).

При просмотре гистологических препаратов изучаемых органов животных из контрольной группы и группы, получавшей сухой экстракт Padus Grayanae Maxim в дозе 300 мг/кг в течение 1 месяца существенных изменений в исследуемых органах не наблюдалось. В легких структура органа сохранялась, но в стенке бронхов было обнаружено некоторое увеличение лимфоидных фолликулов

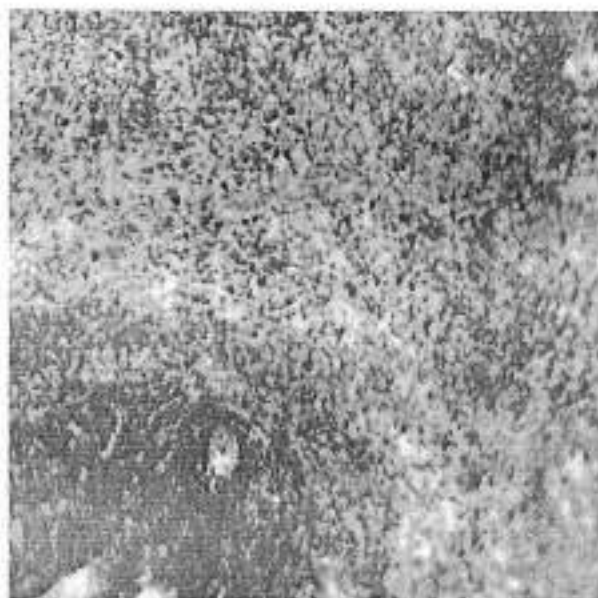
Желудок, тонкий и толстый кишечник, печень и поджелудочная железа, почки сохраняли обычное строение. В печени крыс, получавших сухой экстракт Padus Grayanae Maxim в дозе 300 мг/кг в течение 1 месяца, наблюдалось кровенаполнение кровеносных сосудов. В селезенке животных, получавших изучаемый фитозэкстракт по сравнению с интактными животными, белая пульпа занимала большие пространства по сравнению с красной, а в лимфоидных фолликулах наблюдались выраженные реактивные центры.



Микрофото. Легкое intactной крысы.
Лимфоидные фолликулы в слизистой
оболочке. Окраска: гематоксилин-эозин.
Ув. Ок.7.Об.20.



Микрофото. Увеличенный лимфоидный
фолликул в стенке бронха крысы,
получавшей изучаемый фитоэкстракт.
Окраска: гематоксилин эозин.
Ув.Ок.7.об.10.



Микрофото. Кортикное и мозговое
вещество селезенки intactной крысы.
Окраска: гематоксилин-эозин.
Ув.Ок.7.Об.10.



Микрофото. Увеличенный лимфоидный
фолликул с большим реактивным
центром в селезенке крысы опытной
группы. Окраска: гематоксилин-эозин.
Ув.Ок.7Об.20.

Введение экспериментальным животным сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* в дозе 600 мг/кг в течение 1 месяца структуру изученных органов не изменило. Реакция на изучаемый фитоэкстракт выявила значительную активность лимфоидной ткани, которая выражалась в

увеличении лимфоидных узелков в толще пищеварительной трубки, инфильтрации лимфоцитами стромы слизистой оболочки кишечника, увеличении белой пульпы селезенки, активации реактивных центров лимфоидных узелков и стирания границы слоев (коркового и мозгового) в тимусе, в легких в стенке бронхов увеличились в размерах лимфоидные фолликулы. Во всех изученных органах наблюдалось расширение кровеносных сосудов и наполнение их кровью.

Результаты исследования морфофункционального состояния внутренних органов крыс, получавших сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в дозе 900 мг/кг в течение одного месяца не выявили существенных нарушений их структуры.

У животных, получавших изучаемый фитоэкстракт в дозе 300 мг/кг в течение 3 месяцев, в органах пищеварительной системы, дыхательной и кроветворной системы отмечалось увеличение лимфоидной ткани, инфильтрация лимфоцитами стромы органов.

Изучение морфо-функционального состояния внутренних органов у животных, которым сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* вводили в дозе 600 мг/кг в течение 3 месяцев позволило установить, что в исследованных органах патологических изменений не обнаружено. В органах, содержащих лимфоидные фолликулы, наблюдалось увеличение их объема и появление активных реактивных центров. В органах пищеварительной системы, в желудке было отмечено утолщение слизистой оболочки, а в тонком кишечнике - истончение слизистой. В отделах тонкого и толстого кишечника наблюдалось увеличение лимфоидной ткани и инфильтрация лимфоцитами собственной пластинки слизистой.

При микроскопическом исследовании внутренних органов экспериментальных животных, которым вводили сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в дозе 900 мг/кг в течение 3 месяцев, показало, что в исследованных органах патологических изменений также не обнаружено.

Результаты исследования мутагенности изучаемого фитоэкстракта представлены на слайде 20.



Изучение мутагенных свойств сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim

Результаты микроядерного анализа сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim в условиях *in vitro* без метаболической активации в культуре клеток L5178Y

Исследуемое вещество	Концентрация	Среднее кол-во микроядер на 1000 клеток	P ₁	P ₂
Вода очищенная	0	0	-	-
Цитохлорфл	0,1 мкг/мл	7,5±0,7	0,011*	0,04*
Сухой экстракт <i>Padus Grayanae</i> Maxim	0,039 мкг/мл	0,7±0,3	1	0,3
	0,078 мкг/мл	1±0	1	0,3
	0,156 мкг/мл	0,5±0,7	1	0,3
	0,312 мкг/мл	0,2±0,7	1	1
	0,625 мкг/мл	0,5±0,7	1	1
	1,25 мкг/мл	1±0	1	0,3

Результаты микроядерного анализа сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim в условиях *in vitro* с метаболической активацией фракцией S9 в культуре клеток L5178Y

Исследуемое вещество	Концентрация	Среднее кол-во микроядер на 1000 клеток	P ₁	P ₂
Вода очищенная	0	0	-	-
Цитохлорфл	10 мкг/мл	12,0±1,4	0,0004*	0,05**
Сухой экстракт <i>Padus Grayanae</i> Maxim	0,039 мкг/мл	3,0±1,4	0,25	0,00
	0,078 мкг/мл	3±0	0,25	1
	0,156 мкг/мл	3,5±0,7	0,25	0,3
	0,312 мкг/мл	1,5±0,7	1	0,3
	0,625 мкг/мл	2,0±1,4	0,3	0,7

Результаты изучения мутагенной активности фитозектракта микроядерным тестом на культуре клеток L5178Y как в условиях метаболической активации цитохромами микросомальной фракции печени крыс, так и без таковой, установили отсутствие способности сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim вызывать нарушения в хромосомном аппарате клеток.



Изучение специфической активности сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim (слайд 21). Механизмы действия иммуномодуляторов многообразны, некоторые из них стимулируют и активируют продукцию интерферонов, которые обладают противовирусной и противоопухолевой активностью. Особый интерес представляют БАВ, обладающие противовоспалительной активностью. Это связано с тем, что по современным представлениям, избыточная стимуляция продукции провоспалительных цитокинов – интерферонов, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-10 может спровоцировать так называемый «цитокиновый шторм», в результате которого развивается синдром полиорганной недостаточности, приводящий к смерти пациента в самый короткий период – всего несколько часов. В патогенезе этого синдрома лежат целый спектр заболеваний: инфекционно-токсический шок, сепсис. В связи с этим, изучение специфической активности сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim проводили в двух направлениях.

- 1 - изучение профилактического влияния сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim на состояние неспецифической резистентности у мышей на инфекционной модели (стафилококковый сепсис).
- 2 – изучение лечебного эффекта сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim на модели стафилококковой генерализованной инфекции у мышей, вызванной клиническим изолятом *Staphylococcus aureus* (слайд 21).

Влияние сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim на течение стафилококковой инфекции у мышей при введении по профилактической схеме (n=10)

На первой стадии эксперимента животным всех 4-х групп в течение трёх суток внутривенно однократно вводили изучаемый фитоэкстракт в дозах – 10 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг.

Группа	Сутки наблюдения									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Контроль	3/10	3/10	4/10	3/10	-	-	Группа	Контроль		
10 мг/кг	3/10	3/10	3/10	4/10	1/10	-		10 мг/кг		
100 мг/кг	3/10	1/10	3/10	3/10	2/10	-		100 мг/кг		
200 мг/кг	3/10	3/10	1/10	2/10	1/10	-		200 мг/кг		

На второй стадии эксперимента (на 4-е сутки) мышам заражали клиническим вирулентным изолятом *Staphylococcus aureus* в дозе $1,5 \times 10^8$ КОЕ/г на особь путем введения интрабрюшинно взвеси изолята в стерильной воде в объеме 0,2 мл.

Далее за животными наблюдали в течение 10 дней, отмечали смертность, динамику массы тела и клинические признаки развития стафилококковой инфекции.

Анализ результатов наблюдения показал, что на вторые сутки после заражения у животных контрольной группы, а также у животных, получавших изучаемый фитоэкстракт в дозах доз 10 мг/кг и 100 мг/кг, отмечалась ярко-выраженная картина развития инфекционного процесса. Уже через 3-4 часа после заражения, животные становились малоподвижными, отказывались от еды, сбивались в кучу, большую часть суток спали, шерсть становилась сероватой и взъерошенной. На 2-6 сутки эксперимента отмечалась гибель животных.

В группе мышам, получавших 200 мг/кг исследуемого фитоэкстракта, также наблюдался падеж, однако клинические признаки инфекции были выраженными гораздо в меньшей степени: мыши плохо поедали корм, были малоподвижны, много спали. Изучаемый фитоэкстракт в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг не оказал существенного влияния на смертность экспериментальных животных. К концу 5 суток все животные этих групп погибли. Хотя результаты клинического наблюдения выявили у животных этих групп более сглаженные симптомы развития стафилококковой инфекции. В группе животных, получавших сухой экстракт *Padus Grayanae* Maxim в дозе 200 мг/кг массы смертность мышам была снижена на 60 % по сравнению с контрольной группой (слайд 22).



В серии экспериментов по изучению влияния фитоэкстракта на течение стафилококковой инфекции, при применении его по лечебной схеме были использованы 40 аутбредных белых мышей. Заражение животных производили однократным введением мышам в хвостовую вену 0,2 мл взвеси золотистого стафилококка в 0,9 % стерильном растворе хлористого натрия. На 4 сутки после развития генерализованной стафилококковой инфекции мышам было начато введение раствора сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim в дозах 20 мг/кг и 200 мг/кг в течение 7 дней. После заражения мышей, масса их тела стала стремительно снижаться. Ухудшался аппетит, животные отказывались от корма и воды. Масса тела мышей к 3 дню во всех группах зараженных животных была достоверно ниже, чем у здоровых животных.

К 7 дню терапии изучаемым фитоэкстрактом, у мышей, получавших изучаемое вещество в дозе 20 мг/кг масса тела увеличилась на 18,8%, а в группе животных, получавших сухой экстракт *Padus Grayanae* Maxim в дозе 200 мг/кг наблюдалось достоверное увеличение массы тела. Следовательно, изучение динамики массы тела мышей выявило прямую зависимость массы тела от применяющейся дозы сухого экстракта *Padus Grayanae* Maxim.

У зараженных животных, получавших в течение 7 суток сухой экстракт *Padus Grayanae* Maxim в дозе 200 мг/кг по лечебной схеме, все гематологические показатели приходили к значениям, не отличающимся от показателей животных контрольной группы.

Нормализация количества лейкоцитов и восстановление уровня тромбоцитов у зараженных животных, получавших изучаемый фитозэкстракт в дозе 200 мг/кг, является важнейшим позитивным признаком при синдроме системной воспалительной реакции, когда наблюдается дисфункция многих органов и систем организма.

Таким образом, сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* дозозависимо подавляет гипервоспалительную реакцию при септической стафилококковой инфекции у экспериментальных животных, при введении его по лечебной схеме увеличивает выживаемость мышей до 80 % и нормализует показатели периферической крови.

На экспериментальной септической модели у мышей, индуцированной клиническим изолятом *Staphylococcus aureus*, установлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* обладает иммуномодулирующим действием.

Изучение противовоспалительной активности сухого экстракта Padus Grayanae Maxim in vitro (слайд 23).

Установлено, что ИФН- γ является одним из ведущих провоспалительных цитокинов и играет ведущую роль в патогенезе многих заболеваний, хотя сам по себе он не влияет на тяжесть протекающей инфекции или смертность. В связи с вышеизложенным на следующем этапе исследований, нами изучалось влияние сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на способность индуцировать ИФН- γ и противовоспалительного цитокина IL-4 мононуклеарными клетками человека (МНК).

Производство цитокинов под воздействием сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в течение 24 часов *in vitro*

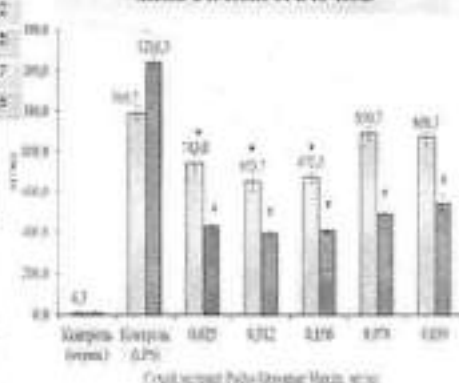
Концентрация сухого экстракта <i>Padus Grayanae Maxim</i> , мкг/мл	Концентрация цитокина, пг/мл			
	ИФН- γ		IL-4	
	КОНА, пг/мл	КОНА, пг/мл	КОНА, пг/мл	КОНА, пг/мл
Контроль	9.4 $\pm$ 2.5	7.4 $\pm$ 5.4	2.0 $\pm$ 0.5	5.7 $\pm$ 0.5
0.025	7.5 $\pm$ 1.5	5.7 $\pm$ 2.3	3.5 $\pm$ 1.2	6.0 $\pm$ 1.2
0.112	13.7 $\pm$ 2.5	14.1 $\pm$ 1.9	4.3 $\pm$ 2.3	6.3 $\pm$ 1.5
0.195	10.3 $\pm$ 0.5	9.5 $\pm$ 0.5	5.1 $\pm$ 2.5	4.5 $\pm$ 1.7
0.375	-	10.7 $\pm$ 2.1	4.5 $\pm$ 2.5	5.3 $\pm$ 1.5

Влияние сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на индукцию IL-1 β МНК в течение 24 часов *in vitro*

Концентрация сухого экстракта <i>Padus Grayanae Maxim</i> , мкг/мл	Концентрация IL-1 β , пг/мл
Контроль (вода)	30.5 $\pm$ 0.1
Контроль (только LPS - 3.000)	550.5 $\pm$ 70.5
0.025	540.5 $\pm$ 65.5
0.112	551.0 $\pm$ 42.1
0.195	519.0 $\pm$ 51.5
0.375	471.0 $\pm$ 55.2
0.625	450.5 $\pm$ 5.7

Изучение противовоспалительной активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim in vitro*

Подавление продукции TNF- α под воздействием сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в течение 24 и 48 часов



В условиях *in vitro*, установлено отсутствие активации ИФН- γ и подавление продукции IL-1 β и TNF- α стимулированных МНК липополисахаридом грамотрицательных бактерий, как основных факторов воспалительного процесса, что прямо указывает на противовоспалительную активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.

На слайде представлены результаты определения продукции цитокинов в супернатантах МНК крови *in vitro*, как без стимуляции, так и со стимуляцией, что обеспечивает надежную оценку способности клеток продуцировать цитокины. Для этого был использован универсальный Т-клеточный индуктор конканавалин А (КонА) в концентрации 5 мкг/мл. Результаты исследований показали, что под воздействием сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на МНК *in vitro* не наблюдается увеличения продукции ни IL-4, ни ИФН- γ .

Таким образом, можно утверждать, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* не влияет на баланс провоспалительного/противовоспалительного иммунитета. Отсутствие индукции IL-4 является хорошим прогностическим признаком, так как IL-4 активирует не только В-клетки, но и повышает уровень продукции IgE. Кроме того, он обладает антиапоптотическим свойством и является фактором выживания опухолевых клеток.

Как видно из данных таблицы, сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в концентрациях от 0,312 мг/мл до 0,039 мг/мл статистически значимо ($p < 0,05$) ингибирует продукцию симулированными МНК ключевого провоспалительного цитокина – IL-1 β .

В следующей серии опытов для стимуляции продукции TNF- α использовался LPS. Сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* добавляли в различных концентрациях к активированным МНК человека, инкубировали с LPS в течение 24 и 48 часов и иммуноферментным анализом (ИФА) определяли содержание TNF- α в супернатанте. В этой серии экспериментов было выявлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* ингибирует индукцию TNF- α под действием LPS на МНК в концентрациях от 625 мг/мл до 0,156 мг/мл при воздействии в течение 24 часов ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований в условиях *in vitro*, удалось установить отсутствие активации ИФН- γ и подавление продукции IL-1 β и TNF- α стимулированных МНК липополисахаридом грамотрицательных бактерий, как основных факторов воспалительного процесса, что прямо указывает на противовоспалительную активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.

Изучение противоопухолевой активности сухого экстракта Padus Grayanae Maxim in vitro (слайд 24).

Изучение цитотоксичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* проводили на культуре MDCK (эпителиальные клетки почки собаки), а также на следующих опухолевых клеточных линиях: HeLa (цервикальная аденокарцинома человека), AGS (аденокарцинома желудка), RD

(рабдомиосаркома мышей), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) и MiaPaCa2 (панкреатическая карцинома человека). Доксорубицин в наших исследованиях выступал в качестве позитивного контрольного препарата. Однако сравнивать противоопухолевую активность изучаемого фитοэкстракта с ним было бы не вполне корректно, так как эти вещества имеют различную химическую природу, и, по всей видимости, различные механизмы действия. Важно отметить, что все линии опухолевых клеток проявили схожую одностороннюю чувствительность к обоим веществам.

Изучение противоопухолевой активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro* показало, что изучаемый фитοэкстракт обладает противоопухолевым действием в отношении линий опухолевых клеток цервикальной аденокарциномы человека, аденокарциномы желудка, панкреатической карциномы человека и рабдомиосаркомы мышей. Достаточно высокая специфичность действия изучаемого фитοэкстракта выявлена в отношении линии опухолевых клеток аденокарциномы желудка человека (AGS). Клеточная линия опухолевых клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) проявила резистентность к сухому экстракту *Padus Grayanae Maxim*, и IC_{50} в этом случае были сравнимы с концентрациями для нормальной клеточной линии MDCK.

Клеточная линия	Сухой экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i> (мг/мл)	Доксорубицин (мг/мл)
MDCK (эпителиальные клетки почки собаки)	2.20±0.38	0.100±0.012
Hela (цервикальная аденокарцинома человека)	0.55±0.10	0.008±0.001
AGS (аденокарцинома желудка)	0.65±0.08	0.0004±0.0001
RD (рабдомиосаркома мышей)	0.50±0.10	0.0048±0.0015
HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека)	2.08±0.10	0.006±0.002
MiaPaCa2 (панкреатическая карцинома человека)	0.51±0.07	0.0028±0.0011

Изучение антиоксидантной активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* *in vitro* (слайд 25).

Антиоксидантную активность *Padus Grayanae Maxim* определяли по значению величины IC_{50} (концентрация экстракта, при которой PI=50%, при

данной начальной концентрации радикала DPPH и фиксированном соотношении объемов разведенных растворов). В качестве сравнения, использовали разрешенный к медицинскому применению лекарственный препарат растительного происхождения из группы иммуностимуляторов Иммунал.



Результаты экспериментов в условиях in vitro с использованием метода DPPH показали, что средние значения IC_{50}^{DPPH} фитопрепарата Эхинацеи пурпурной (Иммунал) и сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* сопоставимы и существенных отличий не имеют. Оба изучаемых фитоэкстракта обладают умеренно выраженными антиоксидантными свойствами

Для получения твердой лекарственной формы с сухим экстрактом из надземных частей *Padus Grayanae Maxim* использована технология получения таблеток методом прямого прессования с использованием вспомогательных веществ, специально разработанных для прямого прессования (слайд 26).

Оценка качества полученных таблеток с сухим экстрактом *Padus Grayanae Maxim* проводилась по следующим показателям: описание (внешний вид); подлинность; средняя масса; прочность на истирание; распадаемость; растворение; количественное содержание БАВ; микробиологическая чистота (после упаковывания таблеток).



Технологическая разработка и стандартизация капсулированной формы сухого экстракта Padus Grayanae Maxim представлена на **слайде 27**.

Оценка качества полученных капсул сухого экстракта Padus Grayanae Maxim проведена по следующим показателям: описание; подлинность; средняя масса содержимого капсул; распадаемость; растворение; микробиологическая чистота.

Количественное определение действующих веществ в препарате проведено методом ВЭЖХ по двум биологически активным веществам, содержащимся в активной субстанции: хлорогеновой и кофейной кислот. Содержание хлорогеновой кислоты и кофейной кислоты в одной капсуле не менее 0,15 мг и 0,01 мг соответственно.



Технология получения и стандартизация гранул сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim* для приготовления раствора для приема внутрь (саше) представлены на **слайде 28**.

Для получения гранул сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* использована технология влажной грануляции с использованием легколетучего растворителя для быстрой сушки гранулята при невысокой температуре.



На выводах разрешите не останавливаться, они имеются в раздаточном материале.

Слайд № 29. Спасибо за внимание!

Председатель: доклад окончен. У кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Турдалы Омурзакович.

Маатов Т.О., к.мед.н., доцент:

1 вопрос. Чем обоснован выбор лекарственной формы для сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*?

2 вопрос. Почему изучение острой токсичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* было остановлено на дозе 2000 мг/кг массы?

Исмаилов И.З. Уважаемый Турдалы Омурзакович, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Выбор твердых лекарственных форм в виде таблеток, капсул и саше был основан на более точном дозировании действующего вещества, на удобстве их применения для пациентов, а также более длительными сроками годности по сравнению с жидкими лекарственными формами.

2. При изучении острой токсичности мы были вынуждены приостановить дальнейшие эксперименты, т.к. еще увеличить дозу вводимого сухого экстракта более 2000 мг/кг массы оказалось технически невозможным из-за

того, что количество вводимого вещества ограничено размером полости желудка мышей и крыс.

Председатель: У кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Уланкул Муктаровна.

Тилекеева У.М., д.м.н. профессор.

1 вопрос. В своем докладе Вы неоднократно ссылались на определенные фармакопейные статьи. Как известно, в Кыргызстане сейчас нет собственной государственной фармакопей, статьи из каких Фармакопей Вы использовали при выполнении Вашей работы?

2 вопрос. Лекарственная форма в виде саше содержит только сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* или и какие-то вспомогательные вещества?

3 вопрос. Какие экспериментальные модели были использованы при изучении противовоспалительной активности изучаемого фитоэкстракта?

Исмаилов И.З. Уважаемая Уланкул Муктаровна, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Да, действительно, в Кыргызстане нет своей Фармакопей, поэтому допускается использование статей из действующих Фармакопей других государств. Мы применяли в работе статьи из Европейской Фармакопей 6 издания, а также Государственной Фармакопей СССР 10 и 11 издания.
2. В состав гранулированного порошка для изготовления лекарственной формы препарата в виде саше входят еще 9 вспомогательных веществ (показывает слайд из доклада с составом саше).
3. Противовоспалительная активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* изучалась в условиях *in vitro* по влиянию исследуемого фитоэкстракта на способность индуцировать ИФН- γ и противовоспалительного цитокина IL-4 мононуклеарными клетками человека (МНК).

Председатель: У кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Улан Кельгинович.

Кундашев У.К., к.м.н., доцент:

1 вопрос. Где проводились исследования по изучению антиоксидантной активности изучаемого фитоэкстракта?

2 вопрос. Имеется ли к настоящему времени нормативная документация на данный препарат?

Исмаилов И.З. Уважаемый Улан Кельгинович, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Изучение антиоксидантной активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* рассчитывалось по значению IC50 DPPH - концентрации антиоксидантов, которые ингибируют свободные радикалы DPPH на 50%.

Исследования были проведены на базе лаборатории биотехнологии растений НАН КР.

2. После окончания исследований были разработаны проекты следующих нормативных документов – фармакопейная статья предприятия и опытно-промышленный регламент на все твердые лекарственные формы на основе сухого экстракта *Padus Graynae Maxim.*

Председатель: У кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Искендер Максutowич.

Назарбеков И.М., к.м.н.

1 вопрос. Какие действующие веществ сухого экстракта *Padus Graynae Maxim* определены Вами?

2 вопрос. Какие источники данных Вы использовали при изучении состояния фармацевтического рынка иммуномодуляторов в Кыргызской Республике?

Исмаилов И.З. Уважаемый Искендер Максutowич, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Было установлено, что в сухом экстракте *Padus Graynae Maxim* содержатся такие биологически активные вещества, как – рутин, кверцетин, аскорбиновая кислота, хлорогеновая кислота, кофейная кислота.
2. Изучение рынка иммуномодуляторов в Кыргызстане осуществлялось на основе реестра ЛС ДЛО и МТМЗ КР. Дополнительно к этому мы провели оценку скорости движения лекарственных средств из группы иммуномодуляторов с использованием расчета коэффициента скорости их оборачиваемости.

Председатель: У кого ссть вопросы соискателю? Пожалуйста, Кайрат Байысбекович.

Байысбеков К.Б., преподаватель

1 вопрос. Каково происхождение растения, из которого Вы получили сухой экстракт?

2 вопрос. Какие части этого растения служили лекарственным сырьем?

Исмаилов И.З. Уважаемый Кайрат Байысбекович, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Растение *Padus Graynae Maxim* относится к роду розоцветных и естественно произрастает в южной части Японии, в 1957 году оно было интродуцировано в Ботаническом саду НАН КР. Представляет собой дерево высотой до 10 метров с шаровидной кроной.
2. В качестве растительного сырья нами использовались в основном листья и мелкие веточки, собранные в конце июля – начале августа.

Председатель: У кого есть вопросы соискателю? – вопросов больше нет. Позвольте предоставить слово рецензентам.

ВЫСТУПЛЕНИЯ РЕЦЕНЗЕНТОВ

Чолпонбаев К.С., д.фарм.н., профессор. Уважаемый председатель, коллеги, разрешите представить Вашему вниманию рецензию на диссертационную работу Исмаилова Исабека Зайлидиновича на тему: «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования и её связь с общенаучными и общегосударственными программами. Актуальность использования препаратов растительного происхождения неизмеримо возросла в последние десятилетия. Это обусловлено тем, что мы являемся свидетелями роста числа различных осложнений, вызываемых синтетическими лекарствами. Достаточно упомянуть о «талидомидовой трагедии» и появлении новой нозологической формы, получившей название «лекарственная болезнь». По последним данным ВОЗ, 2,5-5 % госпитализированных составляют больные с лекарственными осложнениями. При правильном применении препаратов, полученных из лекарственных растений, их терапевтические возможности увеличиваются. Целесообразно использование фитопрепаратов при первичной профилактике ряда заболеваний, поддерживающей постоянной или курсовой терапии при их вторичной профилактике. Преимуществом фитопрепаратов является их малая токсичность и возможность длительного приема без существенных побочных явлений. Поэтому, интерес к новым лекарствам растительного происхождения неуклонно увеличивается, что позволяет считать тему рецензируемой диссертации вполне актуальной.

Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА им. И.К. Ахунбаева «Разработка новых фармакологических средств природного и синтетического происхождения и изучение использования лекарственных препаратов в практической медицине», № государственной регистрации 0004828.

Цель исследования: обоснование и разработка технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim* и исследование их фармацевтических и фармакологических свойств.

Новизна исследования и полученных результатов. В качестве основных научных результатов, укладываемых в рамки требований,

предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям: 14.04.01 – технология получения лекарств; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология можно выделить следующие:

- На основе проведенного анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в КР обоснована актуальность создания и изучения иммуномодуляторов природного происхождения из местного растительного сырья.
- Впервые теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, включающий в себя основные стадии: экстрагирование, упаривание, очистку, сушку и стабилизацию. Разработаны показатели качества полученного фитоэкстракта, необходимые для его стандартизации согласно фармакопейным требованиям.
- Впервые получены данные о фармако-токсикологических свойствах сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*: изучены острая и хроническая токсичность, мутагенность, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, антиоксидантная и противоопухолевая активность.
- Впервые теоретически и экспериментально обоснованы схемы рациональной рецептуры и технологии готовых лекарственных форм фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше, экономически доступных, удобных в применении и стабильных при хранении. Разработаны методики оценки качества ГЛФ фитопрепарата из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, проведена их стандартизация по основным действующим веществам, изучена стабильность при хранении.

Научная новизна работы подтверждена 2 Патентами на изобретение: Патент № 20170100.1 «Способы получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayana Maxim*» и Патент № 20170104.1 «Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayana Maxim*».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность и достоверность результатов, основных положений, заключений и выводов, подтверждается концептуальной целостностью и логическим единством исследования, достаточным объемом выборочных совокупностей, адекватными методами исследований.

Выводы и заключения соискателя логически взаимосвязаны и основаны на полученных научных результатах.

Данные о внедрении результатов исследований подтверждают практическую ценность полученных данных.

Кроме того, значительный вклад в обеспечение достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, вносят многочисленные апробации результатов исследований на научно-практических конференциях и симпозиумах различных уровней.

На основании вышеизложенного считаю, что степень обоснованности и достоверности каждого результата, вывода и заключения соискателя, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Практическая значимость полученных результатов. В результате проведенных исследований разработаны технология и методы стандартизации твердых лекарственных форм фитопрепарата из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.*

По результатам исследований разработаны проекты Временной фармакопейной статьи (ВФС) на готовые лекарственные формы фитопрепарата *Padus Grayana Maxim.*, автором также разработаны опытно-промышленные регламенты производства твердых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim.*, которые внедрены в производственный процесс ОсОО «Биовит», Кыргызская Республика. На основании этой нормативной документации получены лабораторные и опытные серии разработанных готовых лекарственных форм.

Разработанные оптимальные ГЛФ фитопрепарата из надземных частей *Padus Grayana Maxim.*, с использованием современных технологий позволят расширить арсенал иммуностропных фитопрепаратов для перорального применения, будут способствовать освоению производства лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья и развитию отечественной фармацевтической промышленности.

Опубликованность результатов исследования. Результаты исследований по теме диссертационного исследования Исмаилова И.З. отражены в 18 научных статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК КР, 2 Патентах на изобретение.

Структура и объем диссертационной работы. Представленная на рассмотрение диссертация Исмаилова И.З. оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследований, 5 глав по результатам собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, который содержит 303 источника, и

33

приложений. Текст диссертации иллюстрирован 38 таблицами, 26 рисунками, 28 микрофотографиями.

Соответствие диссертации специальности. Содержание диссертационной работы Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук полностью соответствует паспортам специальностей 14.04.01 – технология получения лекарств; 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Недостатки по оформлению и содержанию диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации, логической взаимосвязанности разделов и методическому уровню её выполнения нет.

Вместе с тем, при изучении диссертации возникли некоторые вопросы и замечания.

1. Каков официальный статус ЛРС черемухи Грея, установлены ли показатели его качества?
2. На основании, каких данных установлены режим экстракции, соотношение сырья к экстрагенту 1:10, температура 20°C -22°C и 40% этанол?
3. Считаю, что из главы 4 стандартные методы исследования можно перевести в главу 2.
4. Отсутствует заключение диссертационной работы.

Приведенные вопросы и замечания не умаляют теоретическую и практическую ценность диссертационной работы.

Заключение.

Диссертационная работа Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук полностью соответствует паспортам специальностей 14.04.01 – технология получения лекарств; 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

По актуальности, научной новизне, практической значимости диссертационная работа на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» соответствует требованиям, предъявляемым к докторским

диссертациям в соответствии с разделом 2, п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК КР и может быть рекомендована к представлению в диссертационный совет.

Председатель: слово предоставляется Исмаилову И.З. для ответов первому рецензенту.

Исмаилов И.З.: Глубокоуважаемый Космосбек Сариевич, позвольте выразить Вам благодарность за труд, проделанный Вами при рецензировании диссертационной работы. Разрешите ответить на ваши вопросы.

1. ЛРС Padus Grayana Maxim имеет официальный статус: ВФС (68-39.1-03), зарегистрировано ДЛО и МТ МЗ КР,
2. Режимы получения жидкого фитоекстракта из Padus Grayana Maxim были нами разработаны в более ранних исследованиях и опубликованы в 2003-2004 гг.
3. Согласно «Инструкции по оформлению диссертации и автореферата» ВАК КР (2015 год) глава «Заключение» не требуется. В соответствии с требованиями этой инструкции, заключения сделаны в конце каждой главы.
4. Со всеми остальными замечаниями мы согласны и обязательно учтем их.

Председатель: слово предоставляется второму рецензенту по работе Исмаилова И.З. – д.м.н., профессору Куттубаевой К.Б.

Куттубаева К.Б., д.мед.н., профессор.

Уважаемый председатель, коллеги!

Для современной фармакологии, в общем, характерна тенденция к использованию наиболее безопасных активных веществ и содержащих их лекарственных форм. Лекарственные средства на основе растительного сырья отвечают, в первую очередь, требованию максимальной безопасности. Кроме того, современное производство невозможно без совершенствования лекарственных форм препаратов, для создания удобных в применении лекарственных средств с использованием максимально удовлетворяющих условиям безопасности вспомогательных веществ.

Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА им. И.К. Ахунбаева «Разработка новых фармакологических средств природного и синтетического происхождения и изучение использования лекарственных препаратов в практической медицине», № государственной регистрации 0004828.

Цель исследования: обоснование и разработка технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата Padus Grayana Maxim и исследование их фармацевтических и фармакологических свойств.

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна результатов научных исследований, выполненных Исмаиловым И.З., заключается в следующем:

Автором впервые проведен анализ фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в КР и на его основе обоснована актуальность создания и изучения новых иммуномодуляторов из местного растительного сырья.

Впервые теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim*, разработаны показатели качества полученного фитозэкстракта, необходимые для его стандартизации согласно фармакопейным требованиям.

Впервые изучены фармако-токсикологические свойства сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*: изучены острая и хроническая токсичность, мутагенность, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, антиоксидантная и противоопухолевая активность.

Впервые разработана технология получения готовых лекарственных форм фитопрепаратов из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim* для перорального применения.

Исмаилов И.З. является автором 2-х Патентов на изобретение, которые подтверждают новизну полученных научных результатов: Патент № 20170100.1 «Способы получения сухого экстракта из надземных частей *Radus Grayana Maxim*» и Патент № 20170104.1 «Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Radus Grayana Maxim*».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов, основных положений, заключений и выводов, подтверждается логическим единством исследования, достаточным объемом проведенных исследований.

Выводы и заключения, сформулированные автором, основаны на результатах собственных научных исследований.

Основные научные положения, выводы и рекомендации были неоднократно обсуждены на научно-практических конференциях и симпозиумах, в т.ч. с международным участием.

На основании вышеизложенного можно заключить, что степень обоснованности и достоверности каждого результата, вывода и заключения соискателя, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Практическая значимость полученных результатов

В результате проведенных исследований разработаны технология и методы стандартизации твердых лекарственных форм фитопрепарата из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.*

По результатам исследований разработаны проекты Временной фармакопейной статьи (ВФС) на готовые лекарственные формы фитопрепарата *Padus Grayana Maxim.*, автором также разработаны опытно-промышленные регламенты производства твердых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim.*, которые внедрены в производственный процесс ОсОО «Биовит», Кыргызская Республика.

Разработанные оптимальные готовые лекарственные формы фитопрепарата из надземных частей *Padus Grayana Maxim.* с использованием современных технологий позволят расширить арсенал иммуностропных фитопрепаратов для перорального применения, будут способствовать освоению производства лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья и развитию отечественной фармацевтической промышленности.

Опубликованность результатов исследования. Научные результаты по теме диссертационной работы Исмаилова И.З. представлены в 18 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК КР, 2 Патентах на изобретение.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа Исмаилова И.З. оформлена согласно требованиям, предъявляемым ВАК КР к диссертациям на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследований, 5 глав по результатам собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, который содержит 303 источника, и приложений. Текст диссертации иллюстрирован 38 таблицами, 26 рисунками, 28 микрофотографиями.

Соответствие диссертации специальности

Содержание диссертационной работы Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim.*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук полностью соответствует паспортам специальностей

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Замечания по оформлению и содержанию диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации, и методическому уровню её выполнения нет.

Вместе с тем, при изучении диссертации возникли некоторые вопросы и замечания.

1. Какое фармакологическое действие сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* Вы связываете с его антиоксидантной активностью?
2. Какой может быть дальнейшая судьба разработанного Вами лекарственного препарата?
3. Необходимо устранить некоторые ошибки и неточности, так, например, в списке литературы повторяются источники № 235 и № 267.

Приведенные вопросы и замечания не умаляют теоретическую и практическую ценность диссертационной работы, которая, в целом, заслуживает положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук полностью соответствует паспортам специальностей 14.04.01 – технология получения лекарств; 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

По актуальности, научной новизне, практической значимости диссертационная работа на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в соответствии с разделом 2, п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК КР и может быть рекомендована к представлению в диссертационный совет.

Председатель: слово предоставляется Исмаилову И.З. для ответов второму рецензенту.

Исмаилов И.З.: Глубокоуважаемая Клара Бейшеневна, позвольте, выразить Вам благодарность за труд, сделанный Вами при рецензировании диссертационной работы. Разрешите ответить на ваши вопросы.

1. В настоящее время доказано, что при многих заболеваниях нарушаются процессы перекисного окисления липидов. В результате этих реакций в организме человека накапливаются окисленные токсические продукты, что приводит к избыточному накоплению вредных радикалов. Радикалы влияют на весь организм, понижая резистентность человека буквально ко всем факторам внешней среды. Для многих иммуномодуляторов растительного происхождения характерно наличие антиоксидантных свойств. Это объясняется высоким содержанием флавоноидов, цинка, селена и целого комплекса вспомогательных антиоксидантов, таких как токоферолы, аскорбаты, производные кофейной и хлорогеновой кислот, которые и содержатся в изучаемом нами фитоэкстракте. Антиоксидантный механизм действия этих веществ основан на способности предохранять организм от повреждающего действия свободных радикалов, путем нейтрализации активных форм кислорода и обрыва цепных свободнорадикальных реакций, повышая неспецифическую резистентность организма.
2. Дальнейшая судьба фитопрепарата Radus Grayana Maxim зависит от возможности проведения его клинических испытаний. Для проведения этих испытаний по результатам нашей работы могут быть наработаны необходимые количества испытуемого фитопрепарата в соответствии с разработанным опытно-промышленным регламентом.
3. Со всеми Вашими замечаниями мы согласны и обязательно учтем их.

Председатель: переходим к обсуждению. Кто желает выступить?

ОБСУЖДЕНИЕ

Маатов Т.О., к.мед.н., доцент:

Уважаемый председатель, уважаемые коллеги! Тема данной работы очень актуальна, поскольку впервые в Кыргызстане проведен анализ рынка иммуномодуляторов, проведены маркетинговые исследования по изучению насыщенности рынка препаратами этой группы.

Представленная на обсуждение диссертация Исмаилова И.З., главной целью имеет разработку технологии получения нового фитопрепарата на основе сухого экстракта из черемухи Грея, которая культивируется в Кыргызстане. Эта работа содержит обширный фактический материал, достаточную статистическую обработку. Цели, поставленные автором, в целом, достигнуты. По объему выполненных исследований, полученным результатам диссертация Исмаилова И.З. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

фармацевтических наук. Считаю, что данную диссертационную работу можно рекомендовать к защите.

Тилекеева У.М., д.м.н., профессор.

Уважаемые коллеги! Диссертационная работа Исмаилова И.З. базируется на системном научном подходе к разработке нового фитопрепарата и отличается четко выстроенной логикой исследования.

Не вызывает сомнений, что работа выполнена на стыке двух отраслей науки: медицины и фармации. Видно, что каждый последующий этап выполнения исследования вытекает из результатов, полученных на предыдущем этапе. Работа очень объемная, выполнена на большом экспериментальном материале, фактические результаты получены с использованием современных методов исследования.

Я присоединяюсь к высказанному предложению моего коллеги, считаю, что диссертация Исмаилова И.З. соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям и работу можно рекомендовать на защиту.

Нанаева М.Т., д.м.н., профессор.

Уважаемый председатель, коллеги! Диссертационная работа Исмаилова И.З. выполнена на актуальную тему, т.к. получение новых фитопрепаратов для нашей страны является весьма актуальной проблемой. Мы знаем, что эту проблему Исмаилов И.З. разрабатывает уже в течение многих лет.

Диссертационная работа имеет грамотно поставленную цель исследования, выполнена с использованием современных методов исследования, необходимых для решения поставленных научных задач и адекватной оценки полученных результатов. Я считаю, что обоснованность и достоверность результатов, основных положений, выводов, сформулированных автором, сомнений не вызывает.

Оценивая в целом работу положительно, хочу обратить внимание автора на некоторые замечания: еще раз пересмотреть выводы и положения, выносимые на защиту. Я считаю, что 1 и 2 выводы можно отредактировать и объединить в один вывод. Есть у меня и пожелания относительно презентации, так, в докладе не нашли отражения данных по содержанию биологически активных веществ в сухом экстракте *Padus Grayanae Maxim.* Я думаю, что необходимо эти слайды, с результатами ВЭЖХ, добавить в доклад.

В целом, считаю работу Исмаилова И.З. на тему: «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей

Padus Grayana Maxim, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01 – технология получения лекарств, завершённой научной работой, соответствующей основным требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, которую можно рекомендовать на следующий этап публичного обсуждения.

Председатель: есть еще желающие выступить? – слово предоставляется представителю завода «Биовит», Молдоташеву Б.С.

Молдоташев Б.С.

Уважаемый председатель, коллеги! В процессе выполнения диссертационной работы мы тесно сотрудничали с Исмаиловым И.З., ему была предоставлена возможность выполнить некоторые фрагменты своей научной работы на наших производственных площадках, с использованием современного оборудования наших лабораторий. В последствие результаты его исследований были внедрены в производственный процесс фармацевтического завода «Биовит». Исабек Зайлидинович показал себя не только ученый-теоретик, но как грамотный специалист в области технологии лекарств. Я думаю, что выполненная им диссертационная работа имеет большое прикладное значение и может быть рекомендована к защите.

Председатель: есть еще желающие выступить? – желающих больше нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заслушав доклад соискателя, ответы Исмаилова И.З. на заданные вопросы, выступления рецензентов и участников дискуссии, на заседании кафедры постановили: диссертационная работа Исмаилова И.З. на тему: «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей Padus Grayana Maxim, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01 – технология получения лекарств, представляет собой законченный научный труд, в котором решена актуальная проблема разработки создания нового фитопрепарата из местного растительного сырья.

Полученные результаты исследования имеют большое научно-практическое значение.

По актуальности, научной новизне и практической ценности диссертационная работа Исмаилова И.З. «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01 – технология получения лекарств, соответствует требованиям ВАК КР, предъявляемым к докторским диссертациям и, после устранения вышеуказанных замечаний, может быть представлена к защите.

Председатель: предлагаю провести голосование для рекомендации к защите диссертационной работы Исмаилова И.З. «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств».

Результаты голосования:

«за» - единогласно;

«против» - нет;

«воздержавшихся» - нет.

ПОСТАНОВИЛИ:

решением заседания, признать диссертационную работу Исмаилова И.З. «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01 – технология получения лекарств, соответствующей требованиям ВАК Кыргызской Республики, и рекомендовать её к защите.

Председатель:

Профессор кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА,
д.м.н., профессор



У.М. Тилекеева

Секретарь:

преп. кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА

Э.Б. Мурзабаева



БУЙРУК

ПРИКАЗ

« 04 » мая 2018 ж. № 12

гор. Бишкек

**О разрешении проведения разовой защиты диссертации
Исмаилова Исабека Зайлидиновича на соискание ученой степени доктора
фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая
фармакология, 14.04.01 – технология получения лекарств диссертационным советом
Д 03.17.558 при КГМА им. И.К. Ахунбаева и Институте биотехнологии НАН
Кыргызской Республики**

Руководствуясь Положением о диссертационном совете, утвержденным постановлением Правительства Кыргызской Республики от 22 августа 2012 года №578 (в редакции постановлений Правительства Кыргызской Республики от 30 июля 2014 года №425, 30 июля 2015 года №542, 28 февраля 2017 года №125), на основании постановления президиума ВАК Кыргызской Республики от 27 апреля 2018 года №067 (протокол № 4р/з-4/3) приказываю:

1. Разрешить диссертационному совету Д 03.17.558 при КГМА им. И.К. Ахунбаева и Институте биотехнологии НАН Кыргызской Республики провести разовую защиту диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств», представленную на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.04.01 – технология получения лекарств.

2. Ввести в состав диссертационного совета Д 03.17.558 для проведения разовой защиты докторской диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича с правом решающего голоса следующих докторов фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств:

- д.фарм.н., проф. Устенову Гульбарам Омаргазиевну – зав. кафедрой технологии лекарств и инженерных дисциплин, директора департамента фармации Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (по автореферату);

- д.фарм.н., проф. Шукирбекову Алму Боронбековну – зав. кафедрой фармацевтических дисциплин АО «Медицинский университет Астана» (по автореферату).

Председатель

Б.К. Тыналиева

Согласовано:

Главный ученый секретарь Н.К. Атабекова

Зам. председателя Н.У. Атабаев

И.о. зав. аттестационным отделом Г.К. Адылова

Исполнитель: и.о. ведущего специалиста Н.Т. Жумабаева

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета Д 03.17.558 при Кыргызской государственной медицинской академии и Институте биотехнологии НАН Кыргызской Республики по диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств

Экспертная комиссия Диссертационного совета Д 03.17.558 в составе: председателя д.фарм.н., проф. Сагиндыковой Б.А. (14.04.01) и членов комиссии: д.м.н., проф. Нанаевой М.Т. (14.03.06) и д.фарм.н., проф. Махатова Б.К. (14.04.01), рассмотрев представленную соискателем Исмаиловым И.З. докторскую диссертацию на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств, пришла к следующему заключению.

1. Соответствие работы специальности, по которой диссертационному совету дано право принимать диссертации к защите

Представленная в диссовет работа выполнена на стыке двух специальностей: 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств. Тема диссертации Исмаилова И.З. и научный консультант были утверждены 28 октября 2011 года решением Ученого Совета КГМА им. И.К. Ахунбаева (выписка из протокола Ученого совета № 2).

Результаты собственных исследований автора изложены в пяти главах диссертации. В 3 главе «Анализ фармацевтического рынка иммуномодуляторов в Кыргызской Республике» представлены результаты анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в КР с целью обоснования перспективности создания

иммуномодуляторов на основе местного растительного сырья. Данные, представленные в этой главе, соответствуют специальности 14.04.03 – организация фармацевтического дела и 14.04.01 – технология получения лекарств.

В главе 4 «Разработка технологии получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и его стандартизация» представлены результаты разработки технологии получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и методы его стандартизации. Данные, представленные в этой главе, соответствуют специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

В главе 5 «Фармако-токсикологическая характеристика сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*» представлены материалы по изучению профиля безопасности изучаемого фитозекстракта: острая, хроническая и специфическая токсичность. Данные, представленные в этой главе, соответствуют специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

В главе 6 «Изучение фармакологической активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*» представлены материалы по изучению спектра фармакологической активности сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*: изучены иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, антиоксидантная и противоопухолевая активность. Данные, представленные в этой главе, соответствуют специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

В главе 7 «Разработка твердых лекарственных форм сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и их стандартизация» теоретически и экспериментально обоснованы схемы рациональной рецептуры и технологии готовых лекарственных форм фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше, экономически доступных, удобных в применении и стабильных при хранении. Разработаны методики оценки качества готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе полученного сухого экстракта, проведена их стандартизация по основным действующим веществам, изучена стабильность при хранении. По результатам исследований разработаны проекты фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на готовые лекарственные формы фитопрепарата *Padus Grayana Maxim* и получены лабораторные и опытные серии разработанных готовых лекарственных форм. Данные, представленные в этой главе, соответствуют специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Таким образом, содержание диссертационной работы Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук соответствует паспортам специальностей 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

В соответствии с п.п. 28, 29, 30 раздела III «Положения о диссертационном совете» ВАК КР (2017г.), экспертная комиссия диссертационного совета Д 03.17.558 рекомендует обратиться в ВАК КР с ходатайством о проведении защиты диссертации Исмаилова И.З. в виде разовой по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Цель исследования - обоснование и разработка технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim* и исследование их фармацевтических и фармакологических свойств.

Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Провести анализ фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств, имеющихся на фармацевтическом рынке Кыргызской Республики по фармакотерапевтическим группам, лекарственным формам, ценовым характеристикам и фирмам-производителям с целью обоснования перспективности создания иммуномодуляторов на основе сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* из местного растительного сырья.
2. Разработать технологические параметры получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и провести стандартизацию полученного сухого экстракта (субстанции) согласно фармакопейным требованиям.
3. Изучить физические, фитохимические и технологические свойства сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*. Разработать и валидировать методику определения комплекса БАВ в готовой лекарственной форме.
4. Провести доклинические исследования спектра фармакологической активности, иммуностропных свойств и токсикологических характеристик сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*.
5. Теоретически и экспериментально обосновать оптимальный состав и разработать рациональную технологию получения твердых лекарственных

форм с сухим экстрактом *Padus Grayanae Maxim* для перорального приема в форме саше, капсул, таблеток.

6. Провести исследования по установлению основных показателей качества разработанных лекарственных форм для их стандартизации, обосновать условия хранения и срок годности.
7. Разработать необходимую нормативную документацию на субстанцию и готовые лекарственные формы на основе сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в виде проектов ФСП, лабораторных и опытно-промышленных регламентов на производство.

Объектами исследования являлись сухой экстракт из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*, готовые твердые лекарственные формы фитопрепарата *Padus Grayana Maxim*.

Предмет исследования – разработка состава и оптимальной технологии получения твердых лекарственных форм из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*. Выбор и обоснование показателей качества ГЛФ и разработка методов их определения.

Разработка проекта технологического регламента производства ГЛФ из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.

Изучение токсикологических характеристик и фармакологических свойств фитопрепарата из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.

Материал и методы исследования. При проведении маркетингового анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств Кыргызской Республики объектами исследования являлись производственные процессы в фармацевтических организациях, направленные на обеспечение населения иммуномодулирующими средствами.

Материалами исследования послужили данные ДЛО и МТ МЗ КР о регистрации фармацевтической продукции в КР (Государственный реестр ЛС и ИМН, 2016г), прайс-листы и счет-фактуры оптовых фармацевтических компаний (г. Бишкек).

Физико-химическую характеристику сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и определение содержания в нем основных групп действующих веществ выполняли в соответствии с фармакопейными требованиями и рекомендациями по фитохимическому анализу лекарственного растительного сырья.

Изучение содержания рутина, кверцетина и аскорбиновой кислоты в экстракте *Padus Grayanae Maxim* проводилось методом обращеннофазовой

высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием на приборе Aligent 1200 (Agilent Technologies, США).

Идентификация и количественное определение хлорогеновой и кофейновой кислот в сухом экстракте *Padus Grayanae Maxim* проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе с насосом высокого давления с подачей растворителя от 0,1 до 5,0 см³/мин., обеспечивающим работу в режиме градиентного элюирования, оборудованном спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны и системой для сбора и обработки хроматографических данных.

Определение содержания химических элементов в сухом экстракте *Padus Grayanae maxim* производили атомно-абсорбционным методом на атомно-эмиссионном спектрометре Optima 5300 DV компании PerkinElmer® с двойным обзором плазмы с двухсегментным твёрдотельным CCD детектором полного волнового диапазона.

Определение сахаров проводили по способу Бертрана с использованием реактива Фелинга. Метод основан на образовании осадка окиси меди при кипячении пробы, содержащей сахара, с раствором Фелинга и взвешивании этого осадка.

Изучение микробиологической чистоты сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* проводилось в соответствии с требованиями к микробиологической чистоте лекарственных препаратов и субстанций, описанных в ОФС 42-0067-07 Государственной Фармакопеи РФ XII изд.

При проведении доклинических исследований в эксперименте были использованы 196 аутбредных крыс и 164 аутбредных мышей обоих полов. Масса тела крыс к началу исследования составляла 155 г ± 10%, мышей - 20 г ± 10%. Сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* вводилась внутривентрикулярно.

Доклиническое изучение сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* проводилось согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (М., 2012).

Использованы общепринятые методы статистической обработки полученных данных (2012г).

2. Актуальность темы диссертации определяется все возрастающей потребностью в расширении арсенала фитопрепаратов, о чем свидетельствует анализ и обобщение современных тенденций в этой научной области разработок. В этой связи одной из насущных задач современной фармакологии и фармации является создание инновационных эффективных и безопасных иммуномодулирующих средств, обладающих высокой

92

эффективностью и безопасностью. В связи с этим, разработка, получения фитопрепаратов и изучение фармацевтических и фармакологических характеристик оригинального фитопрепарата, обладающего иммуномодулирующей активностью и хорошей терапевтической широтой, относится к перспективным направлениям.

На основании выше изложенного, можно заключить, что научное исследование, предпринятое Исмаиловым И.З., является актуальным и своевременным.

3. Научные результаты

В работе представлены следующие новые научно-обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для решения важной научно-практической задачи по созданию нового эффективного и безопасного фитопрепарата.

Результат 1. Автором обобщен и проанализирован большой объем научных данных по результатам изучения источников отечественной и зарубежной литературы по лекарственным препаратам, относящимся к группе иммуномодуляторов (гл. 1).

Результат 2. На основе проведенного автором анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в Кыргызской Республике обоснована актуальность создания и изучения иммуномодуляторов природного происхождения из местного растительного сырья (гл. 3).

Результат 3. Теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim*, включающий в себя основные стадии: экстрагирование, упаривание, очистку, сушку и стабилизацию. Разработаны показатели качества полученного фитоэкстракта, необходимые для его стандартизации (гл. 4).

Результат 4. Изучение острой токсичности сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* на мышах и крысах при оральном пути введения позволяет отнести изучаемый фитоэкстракт к 5 классу токсичности по международной системе классификации токсичности веществ (GHS). Исследования профиля безопасности фитоэкстракта *Radus Grayanae Maxim* в дозах 300, 600 и 900 мг/кг в течение 30 и 90 суток не выявило отрицательного влияния изучаемого фитоэкстракта на общее состояние, массу тела, показатели периферической крови, биохимические параметры сыворотки крови и морфологическую картину внутренних органов экспериментальных животных (гл. 5).

Результат 5. Доклиническое изучение спектра фармакологической активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* показало, что изучаемый фитоэкстракт обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антиоксидантным действиями (гл. 6).

Результат 6. Теоретически и экспериментально обоснованы схемы рациональной рецептуры и технологии готовых лекарственных форм фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше, экономически доступных, удобных в применении и стабильных при хранении. Разработаны методики оценки качества ГЛФ фитопрепарата из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, проведена их стандартизация по основным действующим веществам, изучена стабильность при хранении (гл. 7).

4. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

Новые научные результаты, полученные диссертантом подтверждаются данными статистической обработки. Методы исследования, использованные автором, современны и адекватны поставленным задачам.

Результат 1. Автором обобщен и проанализирован большой объем научных данных по результатам изучения источников отечественной и зарубежной литературы об известной группе иммуотропных средств. Результат достоверен, так как получен в результате глубокого анализа существующих научных данных мировой литературы (гл. 1).

Результат 2. На основе проведенного автором анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в Кыргызской Республике обоснована актуальность создания и изучения иммуномодуляторов природного происхождения из местного растительного сырья. Результат подтвержден современными методами анализа фармацевтического рынка (гл. 3).

Результат 3. Теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, включающий в себя основные стадии: экстрагирование, упаривание, очистку, сушку и стабилизацию. Полученный результат подтвержден показателями качества полученного фитоэкстракта, разработанными для его стандартизации (гл. 4).

Результат 4. Острая, хроническая и специфическая токсичность определена при использовании достаточного количества доз, изучено

влияние на состояние внутренних органов, массу тела, показатели периферической крови, биохимические параметры сыворотки крови и морфологическую картину внутренних органов экспериментальных животных. Полученные результаты подтверждены собственными экспериментальными данными (гл 5).

Результат 5. Исследование фармакологической активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* показало, что изучаемый фитоэкстракт обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антиоксидантным действиями. Полученные результаты подтверждены собственными экспериментальными данными (гл. 6).

Результат 6. В результате проведенных исследований разработаны технология и методы стандартизации опытно-промышленного производства твердых лекарственных форм фитопрепарата – таблетки, капсулы, саше из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*. Результат подтвержден проектами фармакопейной статьи предприятия на готовые лекарственные формы фитопрепарата *Padus Grayana Maxim* и лабораторными опытными сериями разработанных готовых лекарственных форм (гл.7).

5. Степень новизны каждого научного результата (положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы подтверждена 2 Патентами на изобретение: Патент № 20170100.1 «Способы получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayana Maxim*» и Патент № 20170104.1 «Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayana Maxim*»

Результат 1 – не новый, автором обобщен и проанализирован большой объем научных данных, полученных предшественниками, по изучению источников отечественной и мировой литературы о средствах, влияющих на иммунную систему.

Результат 2 – частично новый, автором проведен анализ состояния отечественного рынка иммуномодуляторов с целью обоснования перспективности создания иммуномодуляторов на основе сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* из местного растительного сырья.

Результат 3 - новый, впервые получен сухой экстракт *Padus Grayana Maxim* и изучены его фармацевтические характеристики.

Результат 4 - новый, впервые изучены острая, хроническая и специфическая токсичность, гистоморфологическая структура органов и тканей у экспериментальных животных, получавших сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в разных дозах в течение 1 и 3 месяцев.

Результат 5 - новый, впервые изучены противовоспалительное, иммуномодулирующее, противоопухолевое и антиоксидантное действия сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.

Результат 6 - новый, впервые разработаны оптимальный состав и технология производства готовых твердых лекарственных форм из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, основные показатели качества для их стандартизации.

6. Оценка внутреннего единства и направленности полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи.

Научные положения диссертации Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» представляют собой комплексное исследование, результаты которого подтверждены данными научного анализа и обобщения фактического материала с использованием системного подхода и методов биостатистики.

Полученные автором результаты взаимосвязаны, практические рекомендации построены на полученных экспериментальных данных и выверенных теоретических положениях.

Диссертация содержит ряд новых научных результатов и положений по данной проблеме, имеющих внутреннее единство, что свидетельствует о личном вкладе автора в фармакологию и фармации.

7. Практическая значимость полученных результатов

Результаты исследований, полученные в ходе выполнения диссертационной работы Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» могут служить теоретической базой для дальнейшего расширенного

изучения и создания новых перспективных иммуномодулирующих средств растительного происхождения.

Полученные результаты были реализованы и представлены в следующих документах: проект фармакопейной статьи предприятия на готовые лекарственные формы фитопрепарата *Padus Grayana Maxim*; и проекты лабораторных и опытно-промышленных регламентов на производство готовых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim*.

Разработанная технология и методы стандартизации опытно-промышленного производства твердых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim* внедрены в производственный процесс ОсОО «Биовит», Кыргызская Республика.

8. Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации

Содержание диссертации Исмаилова И.З. отражено в следующих публикациях автора:

1. Исмаилов, И.З. Разработка и применение иммуномодуляторов на современном этапе: проблемы и перспективы [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабирава // Науч. журн. – 2017. – № 1 (14). – С. 83-87.
2. Исмаилов, И.З. Определение содержания флавоноидов и аскорбиновой кислоты в экстракте *Padus Grayanae Maxim* методом ВЭЖХ [Текст] / И.З. Исмаилов // Modern Science. – 2016. - № 9. – Р. 78 – 80.
3. Исмаилов, И.З. Изучение биологически активных веществ *Padus Grayanae Maxim* и их антиоксидантные свойства ВЭЖХ [Текст] / И.З. Исмаилов // Вестник науки и образования. – 2017. - № 4 (28). – С.105-109.
4. Исмаилов, И.З. Анализ количественного определения содержания моно-, олиго- и полисахаридов в сухом экстракте *Padus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов // Изв. Вузов. – Бишкек, 2017. - № 7. – С. 45-47.
5. Исмаилов, И.З. Острая токсичность карбоксиполиацетата [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, А.А. Зурдинова // Известия ВУЗов. – 2006. - № 3-4. – С. 28-29.
6. Острая токсичность среднеокисленных производных целлюлозы [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, А.А. Зурдинова // Наука и новые технологии. – 2006. - № 3-4. – С. 106-107.

7. Исмаилов, И.З. О новом фитопрепарате «ИММУНАЗ» [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, А.А. Зурдинова // Вестник Авиценны.- Душанбе, 2006. – С. 206 - 211.
8. Исмаилов, И.З. Новый растительный иммуномодулятор [Текст] / И.З. Исмаилов, А.А. Зурдинова // Медицинские кадры XXI века. – 2007. - №1. – С. 33-35.
9. Исмаилов, И.З. Исследование содержания химических элементов в фитοэкстракте *Radus Grayana Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов // Междунар. журн. прикл. и фундам. исслед. – 2017. – № 7. – С. 117-120.
10. Исмаилов, И.З. Микробиологическая чистота как показатель качества сухого экстракта из надземных частей *Radus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов, А.А. Кравцов // Наука и образование сегодня. – 2017. – № 1 (12). – С. 94-99.
11. Исмаилов, И.З. Изучение острой токсичности сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов // Изв. вузов. – Бишкек, 2017. – № 7. – С. 38-40.
12. Исмаилов, И.З. Изучение антиоксидантных свойств сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов, Т.С. Сабилова // Достижения науки и образования. – 2017. – № 1 (14). – С. 62-67.
13. Исмаилов, И.З. Разработка технологии получения таблеток из сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов // Наука и новые технологии. – Бишкек, 2017. – № 7. – С. 119-122.
14. Исмаилов, И.З. Анализ фармацевтического рынка иммуномодуляторов в Кыргызской Республике [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабилова // EUROPAISCHE FACHHOCHSCHULE Издательство: ORT Publishing (Штутгарт). – 2016. - №7. – С. 11 – 16.
15. Исмаилов, И.З. Маркетинговые исследования лекарственных препаратов группы иммуномодуляторов в Кыргызской Республике [Текст] / И.З. Исмаилов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8, -часть 5. – С. 764-766.
16. Исмаилов, И.З. Разработка технологии получения сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов // Наука, техника и образование. – 2016. – № 10 (28). – С.100-102.
17. Исмаилов, И.З. Оценка влияния сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* на показатели периферической крови и биохимические параметры у экспериментальных животных как составляющая этапа его доклинического исследования [Текст] / И.З. Исмаилов, Зурдинов А.З.,

- Сабилова Т.С., Ануварбекова А.А. // *Intrinsic Activity*, 2017; Riga, Latvia, vol. 5 (Suppl. 2) P. 26-27
- 18.Исмаилов, И.З. Технологическая разработка и стандартизация капсулированной формы сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов // *Вестник Кырг. гос. мед. акад. им. И.К. Ахунбаева*. – 2017. – № 5. – С. 53-55.
- 19.Патент № 20170100.1 Способ получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов А.З. Зурдинов, Т.С. Сабилова. Заявл. 28.09.2017
- 20.Патент № 20170104.1 Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim* [Текст] / И.З. Исмаилов, А.З. Зурдинов, Т.С. Сабилова Заявл. 28.09.2017

Таким образом, результаты диссертационного исследования Исмаилова И.З. опубликованы в периодических научных изданиях, вошедших в перечень рецензируемых периодических изданий, утверждаемый Президиумом ВАК КР. 9 научных статей опубликованы в периодических научных изданиях, индексируемых системой РИНЦ, опубликованных за пределами Кыргызской Республики, что полностью соответствует требованиям п. 16 раздела 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК КР (2017 год).

9. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат диссертации Исмаилова И.З. полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования.

Автореферат имеет идентичное резюме на кыргызском, русском и английском языках.

10. Обоснованность предложения о назначении ведущей организации, официальных оппонентов.

Комиссия диссертационного совета предлагает по докторской диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича назначить:

- **в качестве ведущей организации** – Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3, где работают доктора наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

- **первым официальным оппонентом** – члена диссертационного совета Д 03.17.558 - д.фарм.н., профессора Сагиндыкову Б.А. (шифр научной специальности -14.04.01), которая имеет научные труды, близкие к проблеме исследования:

1. Sagyndykova B. Anarbaeva R. et al. The development of technology of obtaining sorbent from grape seed meal // Journal of Chemical & Pharmaceutical Research. – 2015. – Т. 7. – №. 3.
2. Сагиндыкова Б.А., Омарбекова А.А. Оценка фармацевтических характеристик таблеток мелоксикам // Sciences of Europe # 8 (8), 2016 – Фармацевтические науки. – Praha, Czech Republic. - С.93-96.

- **вторым официальным оппонентом** – д.фарм.н., профессора, Датхаева У.М. (шифр научной специальности - 14.04.01, 14.04.03), который имеет труды, близкие к проблеме исследования:

1. Datkhayev U., Shopabayeva A., Zhakipbekov K., Yermekbayeva D., Orazbekov E., Turgumbayeva A. Basic aspects of the organization of the pharmaceutical industry. Life Sci J 2013; 10(7s): 677-683] (ISSN:1097-8135). <http://www.lifesciencesite.com>. 106
2. Botabayeva R., Shertaeva C., Blinova O., Datkhayev U., Shopabayeva A., Zhanabayev N., Zhakipbekov K. Methodical approaches to a strategy of diversification to advance domestic production of medicines. Life Sci J 2013;10(12s):302-309]. (ISSN:1097-8135). <http://www.lifesciencesite.com>. 53-

- **третьим официальным оппонентом** – д.м.н., профессора Ишанкулову Б.А. (шифр научной специальности - 14.03.06), которая имеет научные труды, близкие к проблеме исследования:

1. Значение лука Розенбаха (сиёхалаф) и лука гигантского Регеля (мохдил) в укреплении здоровья населения / Б.А. Ишанкулова, Ш.Н. Халилова // Вестник Авиценны. - 2017- том 19. - № 1. – С. 109-112.
2. Стимулятор желудочного сока на основе незрелых плодов винограда (экспериментальное исследование) / Б.А. Ишанкулова, С.Н. Исмаилов, У.П. Юлдошева // Материалы 17-ой Гастроэнтерологической Недели, Москва XXI, том №5, 2011, стр. 137.

Заключение. Экспертная комиссия диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, пришла к выводу, что содержание диссертационной работы Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus*

Grayana Maxim, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук соответствует паспортам специальностей 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

В соответствии с п.п. 28, 29, 30 раздела III «Положения о диссертационном совете» ВАК КР (2017г.), экспертная комиссия диссертационного совета Д 03.17.558 рекомендует обратиться в ВАК КР с ходатайством о проведении защиты диссертации Исмаилова И.З. в виде разовой по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Председатель экспертной комиссии:
д.фарм.н., профессор



Члены экспертной комиссии:
д.м.н., профессор

д.фарм.н., профессор

Б.А. Сагиндыкова
Б.А. Сагиндыкова

М.Т. Нанаева
М.Т. Нанаева

Б.К. Махатов
Б.К. Махатов

101

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.К. Ахунбаева**

СТЕНОГРАММА
заседания диссертационного совета Д.03.17.558

11 мая 2018 г.

г. Бишкек

Председатель заседания - д.м.н., профессор К.Б. Куттубаева

Ученый секретарь - к.м.н., доцент Т.С. Сабинова

Председатель: глубокоуважаемые члены диссертационного совета, согласно явочному листу, из 21 утвержденных членов диссертационного совета Д.03.17.558 на заседании сегодня присутствуют 14 человек.

	Фамилия, И.О.	Ученая степень, шифры специальностей в совете
1	Зурдинов А.З.	докт. мед.наук, 14.03.06; 14.04.03
2	Сабинова Т.С.	канд. мед.наук, 14.03.06
3	Исакова Ж.Т.	докт. мед.наук, 03.01.04
4	Исмаилов И.З.	канд. фарм. наук, 14.04.01, 14.04.03
5	Умралина А.Р.	докт. биол. наук, 03.01.04
6	Махмудова Ж.А.	докт. биол. наук, 03.01.04
7	Асанакунов Б.А.	канд. биол. наук, 03.01.06
8	Куттубаева К.Б.	докт. мед.наук, 14.03.06; 14.04.01
9	Махатов Б.К.	докт. фарм. наук, 14.04.01, 14.04.03
10	Сагиндыкова Б.А.	докт. фарм. наук, 14.04.01, 14.04.03
11	Мураталиева А.Дж.	канд. фарм. наук, 14.04.01, 14.04.03
12	Тилекеева У.М.	докт. мед.наук, 14.03.06
13	Чонбашева Ч.К.	докт. мед.наук, 14.03.06
14	Устенова Г.О.	докт. фарм. наук, 14.04.01, 14.04.03

102

Председатель:

Уважаемые члены диссертационного совета, кворум у нас имеется, разрешите приступить к работе.

ПОВЕСТКА ДНЯ:

Предварительная защита диссертации к. фарм. н., доцента кафедры базисной и клинической фармакологии Исмаилова И.З. на тему: «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств, 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

На основании ходатайства нашего диссертационного совета, ВАК КР издал Приказ № 12 от 4 мая 2018 года о разрешении проведения разовой защиты диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств, 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология в диссертационном совете Д 03.127.558. Согласно этому приказу, дополнительно введены в состав диссертационного совета Д 03.17.558 с правом решающего голоса, доктора наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств: д.фарм.н., профессор Устенову Гульбарам Омаргазиевна.; д.фарм.н., профессора Шукирбекова Алма Боранбековна.

Научным консультантом данной работы являюсь я, Зурдинов А.З., в связи с этим председательствовать на этом заседании не могу. Поскольку заместитель председателя диссертационного совета профессор Жунушов А.Т. по уважительной причине отсутствует, мы должны избрать председательствующего из числа членов диссертационного совета. Поступило предложение, провести заседание под председательством профессора Куттубаевой К.Б. Прошу голосовать. Кто «за»? – единогласно. Прошу Клару Бейшеновну занять свое рабочее место.

Председатель: слово Ученому секретарю для оглашения сведений о соискателе.

Ученый секретарь: разрешите представить Вам краткую информацию о соискателе. Исмаилов Исабек Зайлидинович в 2000 году с отличием окончил фармацевтический факультет КГМА, в 2004 году успешно защитил кандидатскую диссертацию. В 2000 - 2005 гг. – ассистент, 2005-2008 гг. - старший преподаватель кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА, 2008 – 2016 гг. – декан фармацевтического факультета КГМА. С 2008 года по настоящее время работает доцентом кафедры базисной и клинической фармакологии.

Научный консультант: член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор Зурдинов А.З., зав. каф. базисной и клинической фармакологии КГМА им. И.К. Ахунбаева. Тема диссертации и научный консультант были утверждены 28 октября 2011 года решением Ученого Совета КГМА им. И.К. Ахунбаева (выписка из протокола Ученого совета № 2).

Экспертная комиссия Диссертационного совета дала по данной работе положительное решение с рекомендацией назначить предзащиту в диссертационном совете.

В личном деле соискателя имеются все необходимые документы, соответствующие требованиям ВАК КР.

Председатель: слово предоставляется Исмаилову И.З. для изложения основных положений диссертационной работы.

Исмаилов И.З.

Уважаемый председатель, уважаемые коллеги!

Разрешите представить Вашему вниманию нашу работу на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» (слайд №1).

Актуальность темы диссертации. Растительный мир был и остается одним из основных источников получения лекарств. В документах ВОЗ признается важность гербальной медицины, а также констатируется растущий спрос на препараты природного происхождения не только в развивающихся странах, таких как Германия, Франция, но и других странах мира. В Стратегии ВОЗ рекомендуются меры вмешательства по обеспечению надлежащего проведения научных исследований, контроля качества, безопасности и эффективности гербальной медицины в клинической практике. Подтверждением актуальности разработки новых фитопрепаратов является присвоение в 2015 году Нобелевской премии по медицине и физиологии китайскому фармакологу Ту Юю за открытие артемизина из полыни однолетней.

Поиск новых иммуномодуляторов обусловлен широким распространением иммунодефицитных состояний, а также ростом заболеваний, склонных к хроническому и рецидивирующему течению на фоне низкой эффективности проводимой базовой терапии.

Разработка оригинальных фитопрепаратов, в том числе и иммуномодуляторов, является важнейшим направлением развития фармакологии и фармацевтической промышленности, т.к. Кыргызстан обладает богатейшими растительными ресурсами.

При разработке новых фитопрепаратов в настоящее время предпочтение отдается наиболее эффективным, безопасным и удобным в применении, экономически доступным лекарственным формам.

Лекарственные препараты, изготовленные на основе сухих растительных, вполне отвечают этим требованиям (слайды 2, 3).

Цель исследования: обоснование и разработка технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата *Padus Grayana Maxim*, исследование их фармацевтических и фармакологических свойств.

Задачи исследования

1. Провести анализ фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в Кыргызской Республике по фармакотерапевтическим группам, лекарственным формам, ценовым характеристикам и фирмам-производителям с целью обоснования перспективности создания иммуномодуляторов на основе сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* из местного растительного сырья.
2. Разработать технологические параметры получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* и провести стандартизацию полученного сухого экстракта (субстанции) согласно фармакопейным требованиям.
3. Изучить физические, фитохимические и технологические свойства сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*. Разработать и валидировать методику определения комплекса БАВ в готовой лекарственной форме.
4. Провести доклинические исследования спектра фармакологической активности, иммуностропных свойств и токсикологических характеристик сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.
5. Теоретически и экспериментально обосновать оптимальный состав и разработать рациональную технологию получения твердых лекарственных форм с сухим экстрактом *Padus Grayanae Maxim* для перорального приема в форме саше, капсул, таблеток.
6. Провести исследования по установлению основных показателей качества разработанных лекарственных форм для их стандартизации, обосновать условия хранения и срок годности.
7. Разработать необходимую нормативную документацию на субстанцию и готовые лекарственные формы на основе сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в виде проектов ВФС, лабораторных и опытно-промышленных регламентов на производство (слайды 4, 5, 6).

Научная новизна (слайд 7, 8, 9).

На основе проведенного анализа фармацевтического рынка иммуномодулирующих средств в КР, обоснована актуальность создания и изучения иммуномодуляторов природного происхождения из местного растительного сырья.

Впервые теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, включающий в себя основные стадии: экстрагирование, упаривание, очистку, сушку и стабилизацию. Разработаны показатели качества полученного фитозэкстракта, необходимые для его стандартизации согласно фармакопейным требованиям.

Впервые получены данные о фармако-токсикологических свойствах сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*: изучены острая и хроническая токсичность, мутагенность, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, антиоксидантная и противоопухолевая активность.

Впервые теоретически и экспериментально обоснованы схемы рациональной рецептуры и технологии готовых лекарственных форм фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше, экономически доступных, удобных в применении и стабильных при хранении. Разработаны методики оценки качества ГЛФ фитопрепарата из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, проведена их стандартизация по основным действующим веществам, изучена стабильность при хранении.

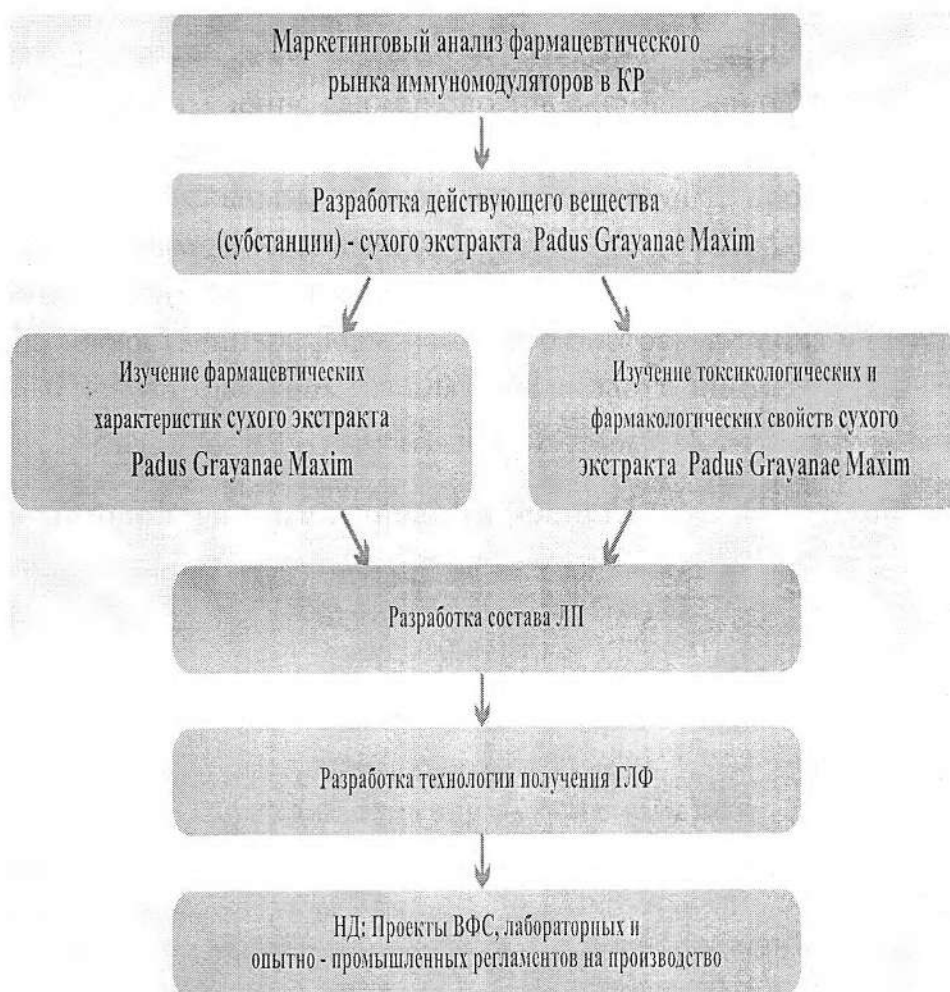
Научная новизна работы подтверждена 2 Патентами на изобретение: «Способы получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*» и «Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту (слайды 10, 11, 12).

1. Отечественный рынок фармацевтических препаратов недостаточно насыщен препаратами-иммуномодуляторами: в аптеках имеется в продаже только около 50% от зарегистрированных в Кыргызстане препаратов из группы иммуномодуляторов. Имеется потребность в разработке и внедрении препаратов из группы иммуномодуляторов, а для фирм, поставляющих лекарственные средства на рынок Кыргызстана, существует возможность ввоза новых препаратов, регулирующих иммунитет.
2. Разработаны технологические параметры эффективного и экологически безопасного получения сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim*, установлен качественный и количественный состав БАВ и регламентируемые показатели для его стандартизации согласно фармакопейным требованиям.
3. Изучение острой токсичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на мышах и крысах при оральном пути введения позволяет отнести изучаемый фитозэкстракт к 5 классу токсичности по международной системе классификации токсичности веществ (GHS).

4. Изучение профиля безопасности фитоэкстракта *Padus Grayanae Maxim* в дозах 300, 600 и 900 мг/кг в течение 30 и 90 суток не выявило отрицательного влияния изучаемого фитоэкстракта на общее состояние, массу тела, показатели периферической крови, биохимические параметры сыворотки крови и морфологическую картину внутренних органов экспериментальных животных.
5. Доклиническое изучение фармакологической активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* показало, что изучаемый фитоэкстракт обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антиоксидантным действиями.
6. Разработаны оптимальный состав и технология производства готовых твердых лекарственных форм из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*, основные показатели качества для их стандартизации.

Общая методология исследований (слайд 13).





Анализ фармацевтического рынка иммуномодуляторов в Кыргызской Республике (слайд15).

На фармацевтическом рынке КР присутствуют 56 торговых наименований иммуномодуляторов, наибольшую часть ассортимента составляют группа «L03AX Иммуностимуляторы другие» – представленная 16 торговым наименованием ЛС, и группа «L03AB Интерфероны», представленная 6 торговыми наименованиями ЛС.

В структуре поставок иммуномодуляторов лидирующую позицию занимает Россия (60,71%). Наибольший удельный вес среди иммуномодуляторов на фармацевтическом рынке КР принадлежит твердым лекарственным формам (53,57%).

Наиболее экономически доступные иммуномодуляторы на фармрынке Кыргызской Республики представлены твердыми лекарственными формами. Кыргызстанский рынок фармацевтических препаратов недостаточно насыщен препаратами-иммуномодуляторами: в аптеках имеется в продаже только около 50% от зарегистрированных в Кыргызстане препаратов из группы иммуномодуляторов.

Аптеки имеют устоявшийся ассортимент иммуномодуляторов, большая часть из них относится к препаратам с высокой скоростью движения. Постоянный спрос и стабильная доходность характерна для 5 препаратов (Альтевир, Рибомунил, Полиоксидоний, Иммунал, Генферон Лайт).

Таким образом, полученные данные позволяют констатировать, что в Кыргызстане существует потребность в разработке и внедрении препаратов из группы иммуномодуляторов.

Технология получения изучаемого фитоэкстракта представлена на слайде 16.



Доклинические исследования сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* (слайд 17).

Острая токсичность изучалась на 84 половозрелых аутбредных белых мышах массой $20 \text{ г} \pm 10\%$ и 84 крысах массой $155 \text{ г} \pm 10\%$. Фитоэкстракт вводили однократно *per os* в дозах 500 мг/кг; 1000 мг/кг, 1500 мг/кг и 2000 мг/кг. При оральном пути введения установить ЛД₅₀ сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* на мышах и крысах не удалось, поскольку максимальная доза 2000 мг/кг не приводила к смертности и не обладала токсичностью. По результатам изучения острой токсичности согласно международной системе классификации токсичности веществ GHS сухой экстракт *Radus Grayanae Maxim* можно отнести 5 классу токсичности.

Гистологическое исследование печени тонкого кишечника, селезенки, желудка, сердца и почек экспериментальных животных – мышей и крыс, не выявило патологических изменений во внутренних органах.

Изучение хронической токсичности сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* (слайд 18).

Целью данного раздела исследований являлось изучение переносимости и безопасности сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* при многократном введении на 112 половозрелых аутбредных крысах массой $155 \text{ г} \pm 10\%$ в трех экспериментальных дозах при введении в течение 1 и 3 месяцев. В течение эксперимента изучаемое вещество хранилось при комнатной температуре, в темноте, в плотном закрытом контейнере. Изучаемое вещество вводили животным внутривентрикулярно с помощью зонда 1 раз в сутки за 2 часа до приема пищи один раз в сутки. Продолжительность

эксперимента составляла: 30 суток (субхроническая токсичность) и 90 суток (хроническая токсичность).

Для изучения субхронической и хронической токсичности изучаемое вещество вводили в дозах 900мг/кг, 600мг/кг и 300мг/кг. В ходе эксперимента учитывались следующие показатели: масса тела и общее состояние животных, количество гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ, а также некоторые биохимические показатели, характеризующие состояние белкового, углеводного и липидного обменов.

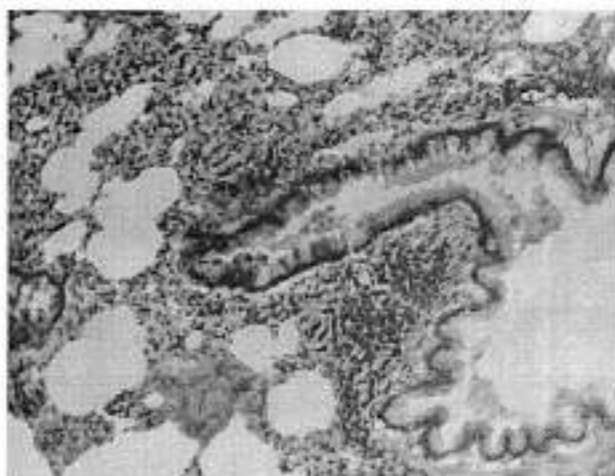
Анализ динамики массы тела крыс показывает, что вес животных равномерно увеличивался на протяжении всего исследования, как в контрольной группе, так и в опытных группах. Увеличение дозы препарата в группах экспериментальных животных, получавших фитозэкстракт, не оказывало статистически значимого влияния на динамику массы их тела.

Влияние сухого экстракта Padus Grayanae Maxim на гематологические показатели крови. Месячное введение экспериментальным животным изучаемого фитэксTRACTA в дозах 300мг/кг, 600мг/кг и 900 мг/кг привело к достоверному увеличению количества лейкоцитов в периферической крови. При введении фитозэкTRACTA в течение трех месяцев также было выявлено достоверное увеличение количества лейкоцитов. Все остальные гематологические показатели у животных контрольных и опытных групп находились в пределах физиологических норм

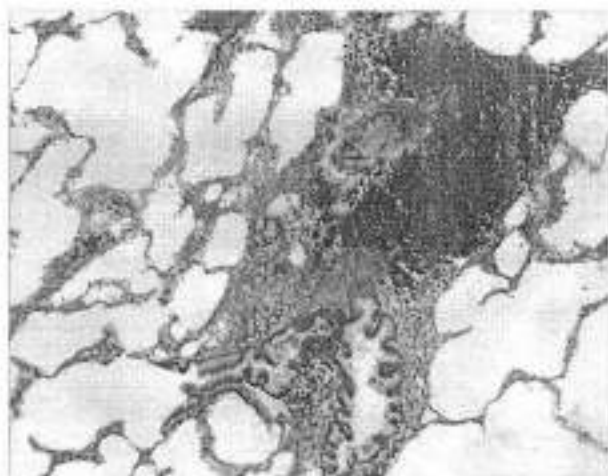
Результаты изучения влияния сухого экстракта Padus Grayanae Maxim на морфо-функциональное состояние внутренних органов экспериментальных животных при введении 300, 600 и 900 мг/кг в течение 1 месяца (слайд 19).

При просмотре гистологических препаратов изучаемых органов животных из контрольной группы и группы, получавшей сухой экстракт Padus Grayanae Maxim в дозе 300 мг/кг в течение 1 месяца существенных изменений в исследуемых органах не наблюдалось. В легких структура органа сохранялась, но в стенке бронхов было обнаружено некоторое увеличение лимфоидных фолликулов

Желудок, тонкий и толстый кишечник, печень и поджелудочная железа, почки сохраняли обычное строение. В печени крыс, получавших сухой экстракт Padus Grayanae Maxim в дозе 300 мг/кг в течение 1 месяца, наблюдалось кровенаполнение кровеносных сосудов. В селезенке животных, получавших изучаемый фитозэкTRACTA по сравнению с интактными животными, белая пульпа занимала большие пространства по сравнению с красной, а в лимфоидных фолликулах наблюдались выраженные реактивные центры.



Микрофото. Легкое intactной крысы.
Лимфоидные фолликулы в слизистой оболочке.
Окраска: гематоксилин-эозин. Ув. Ок.7.Об.20.



Микрофото. Увеличенный лимфоидный
фолликул в стенке бронха крысы, получавшей
изучаемый фитозэкстракт. Окраска: гематоксилин
эозин. Ув.Ок.7.об.10.

Введение экспериментальным животным сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim* в дозе 600 мг/кг в течение 1 месяца структуру изученных органов не изменило. Реакция на изучаемый фитозэкстракт выявила значительную активность лимфоидной ткани, которая выражалась в увеличении лимфоидных узелков в толще пищеварительной трубки, инфильтрации лимфоцитами стромы слизистой оболочки кишечника, увеличении белой пульпы селезенки, активации реактивных центров лимфоидных узелков и стирания границы слоев (коркового и мозгового) в тимусе, в легких в стенке бронхов увеличились в размерах лимфоидные фолликулы. Во всех изученных органах наблюдалось расширение кровеносных сосудов и наполнение их кровью.



Микрофото. Кортиковое и мозговое
вещество селезенки intactной крысы.
Окраска: гематоксилин-эозин.
Ув.Ок.7.Об.10.



Микрофото. Увеличенный лимфоидный
фолликул с большим реактивным
центром в селезенке крысы опытной
группы. Окраска: гематоксилин-эозин.
Ув.Ок.7Об.20.

Результаты исследования морфофункционального состояния внутренних органов крыс, получавших сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в дозе 900 мг/кг в течение одного месяца не выявили существенных нарушений их структуры.

У животных, получавших изучаемый фитоэкстракт в дозе 300 мг/кг в течение 3 месяцев, в органах пищеварительной системы, дыхательной и кроветворной системы отмечалось увеличение лимфоидной ткани, инфильтрация лимфоцитами стромы органов.

Изучение морфо-функционального состояния внутренних органов у животных, которым сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* вводили в дозе 600 мг/кг в течение 3 месяцев позволило установить, что в исследованных органах патологических изменений не обнаружено.

В органах, содержащих лимфоидные фолликулы, наблюдалось увеличение их объема и появление активных реактивных центров. В органах пищеварительной системы, в желудке было отмечено утолщение слизистой оболочки, а в тонком кишечнике - истончение слизистой. В отделах тонкого и толстого кишечника наблюдалось увеличение лимфоидной ткани и инфильтрация лимфоцитами собственной пластинки слизистой.

При микроскопическом исследовании внутренних органов экспериментальных животных, которым вводили сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в дозе 900 мг/кг в течение 3 месяцев, показало, что в исследованных органах патологических изменений также не обнаружено.

Результаты исследования мутагенности изучаемого фитоэкстракта представлены на слайде 20.

Изучение мутагенных свойств сухого экстракта <i>Padus Grayanae Maxim</i>				
Результаты микроядерного анализа сухого экстракта <i>Padus Grayanae Maxim</i> в условиях <i>in vitro</i> без метаболической активации в культуре клеток L5178Y				
Исследуемое вещество	Концентрация	Среднее количество микроядер на 1000 клеток	P ₁	P ₂
Вода очищенная	0	0	-	-
Метформин	0,1 мг/мл	1,740,7	0,015*	0,04*
Сухой экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i>	0,005 мг/мл	0,740,7	1	0,1
	0,075 мг/мл	140	1	0,1
	0,125 мг/мл	0,740,7	1	0,1
	0,212 мг/мл	0,740,7	1	1
	0,25 мг/мл	0,740,7	1	1
Результаты микроядерного анализа сухого экстракта <i>Padus Grayanae Maxim</i> в условиях <i>in vitro</i> с метаболической активацией фракцией S9 в культуре клеток L5178Y				
Исследуемое вещество	Концентрация	Среднее количество микроядер на 1000 клеток	P ₁	P ₂
Вода очищенная	0	0	-	-
Циклофосфамид	20 мг/мл	11,0-14	0,0004*	0,01**
Сухой экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i>	0,005 мг/мл	1,041,4	0,23	0,02
	0,075 мг/мл	340	0,23	1
	0,125 мг/мл	1,340,7	0,23	0,1
	0,212 мг/мл	1,340,7	1	0,1
	0,25 мг/мл	1,041,4	0,5	0,1
Результаты изучения мутагенной активности фитоэкстракта микроядерным тестом на культуре клеток L5178Y как в условиях метаболической активации цитохромами микросомальной фракции печени крыс, так и без таковой, установили отсутствие способности сухого экстракта <i>Padus Grayanae Maxim</i> вызывать нарушения в хромосомном аппарате клеток.				

Изучение специфической активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* (слайд 21). Механизмы действия иммуномодуляторов многообразны, некоторые из них стимулируют и активируют продукцию интерферонов, которые обладают противовирусной и противоопухолевой активностью. Особый интерес представляют БАВ, обладающие противовоспалительной активностью. Это связано с тем, что по современным представлениям, избыточная стимуляция продукции провоспалительных цитокинов – интерферонов, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 может спровоцировать так называемый «цитокиновый шторм», в результате которого развивается синдром полиорганной недостаточности, приводящий к смерти пациента в самый короткий период – всего несколько часов. В патогенезе этого синдрома лежат целый спектр заболеваний: инфекционно-токсический шок, сепсис. В связи с этим, изучение специфической активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* проводили в двух направлениях.

1 - изучение профилактического влияния сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на состояние неспецифической резистентности у мышей на инфекционной модели (стафилококковый сепсис).

2 – изучение лечебного эффекта сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на модели стафилококковой генерализованной инфекции у мышей, вызванной клиническим изолятом *Staphylococcus aureus* (слайд 21).

Влияние сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на течение стафилококковой инфекции у мышей при введении по профилактической схеме (n=10).

На первой стадии эксперимента животным всех 4-х групп в течение трех суток внутрибрюшинно однократно вводили изучаемый фитозэкстракт в дозах – 10 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг.

Группа	Сутки наблюдения									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Контроль	0/10	3/10	4/10	3/10	-	-	Группа	Контроль		
10 мг/кг	0/10	2/10	3/10	4/10	1/10	-		10 мг/кг		
100 мг/кг	0/10	1/10	3/10	3/10	2/10	-		100 мг/кг		
200 мг/кг	0/10	0/10	1/10	2/10	1/10	-		200 мг/кг		

На второй стадии эксперимента (на 4-е сутки) мышам заражали клиническим вирулентным изолятом *Staphylococcus aureus* в дозе 1.5×10^8 КОЕ/на особь путем введения внутрибрюшинно взвеси изолята в стерильной воде в объеме 0.2 мл. Далее за животными наблюдали в течение 10 дней: отмечали смертность, динамику массы тела и клинические признаки развития стафилококковой инфекции.

Анализ результатов наблюдения показал, что на вторые сутки после заражения у животных контрольной группы, а также у животных,

получавших изучаемый фитоэкстракт в дозах доз 10 мг/кг и 100 мг/кг, отмечалась ярко-выраженная картина развития инфекционного процесса. Уже через 3-4 часа после заражения, животные становились малоподвижными, отказывались от еды, сбивались в кучу, большую часть суток спали, шерсть становилась сероватой и взъерошенной. На 2-6 сутки эксперимента отмечалась гибель животных.

В группе мышей, получавших 200 мг/кг исследуемого фитоэкстракта, также наблюдался падеж, однако клинические признаки инфекции были выраженными гораздо в меньшей степени: мыши плохо поедали корм, были малоподвижны, много спали. Изучаемый фитоэкстракт в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг не оказал существенного влияния на смертность экспериментальных животных. К концу 5 суток все животные этих групп погибли. Хотя результаты клинического наблюдения выявили у животных этих групп более сглаженные симптомы развития стафилококковой инфекции. В группе животных, получавших сухой экстракта *Padus Grayanae* Maxim в дозе 200мг/кг массы смертность мышей была снижена на 60 % по сравнению с контрольной группой (слайд 22).



В серии экспериментов по изучению влияния фитоэкстракта на течение стафилококковой инфекции, при применении его по лечебной схеме были использованы 40 аутбредных белых мышей. Заражение животных производили однократным введением мышам в хвостовую вену 0,2 мл взвеси золотистого стафилококка в 0,9 % стерильном растворе хлористого натрия.

На 4 сутки после развития генерализованной стафилококковой инфекции мышам было начато введение раствора сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в дозах 20 мг/кг и 200 мг/кг в течение 7 дней. После заражения мышей, масса их тела стала стремительно снижаться. Ухудшался аппетит, животные отказывались от корма и воды. Масса тела мышей к 3 дню во всех группах зараженных животных была достоверно ниже, чем у здоровых животных.

К 7 дню терапии изучаемым фитозкстрактом, у мышей, получавших изучаемое вещество в дозе 20 мг/кг масса тела увеличилась на 18,8%, а в группе животных, получавших сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в дозе 200 мг/кг наблюдалось достоверное увеличение массы тела. Следовательно, изучение динамики массы тела мышей выявило прямую зависимость массы тела от применяющейся дозы сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.

У зараженных животных, получавших в течение 7 суток сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в дозе 200 мг/кг по лечебной схеме, все гематологические показатели приходили к значениям, не отличающимся от показателей животных контрольной группы.

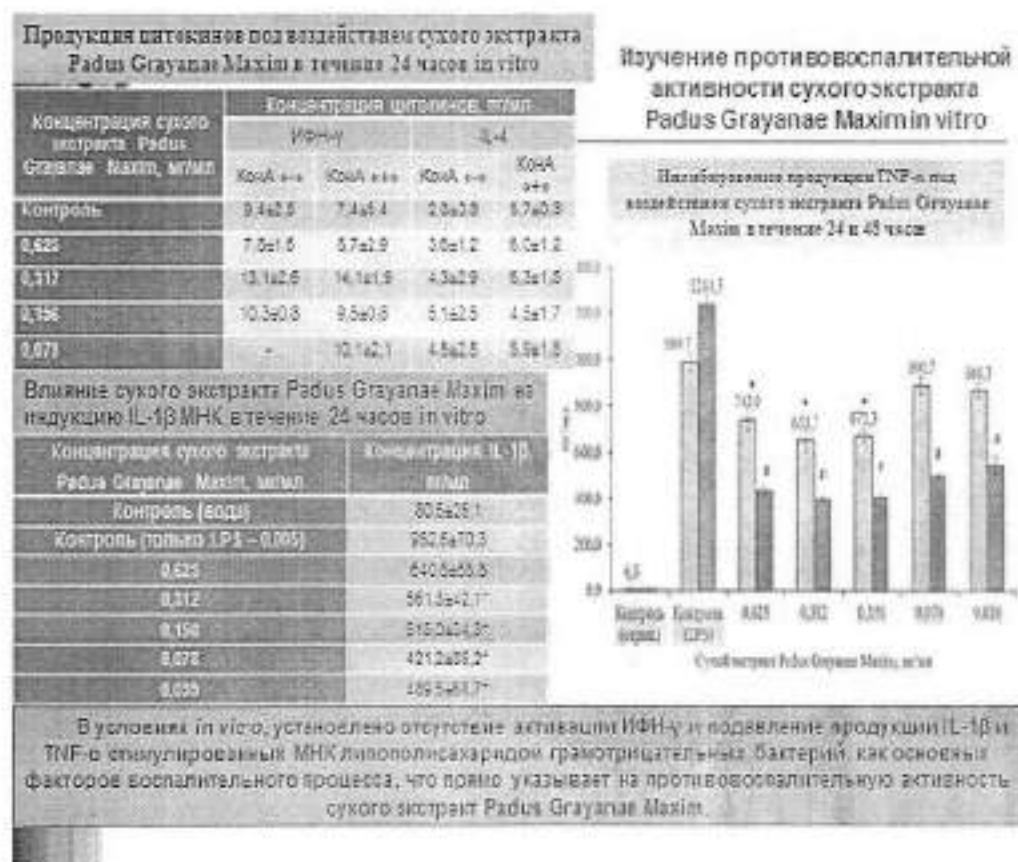
Нормализация количества лейкоцитов и восстановление уровня тромбоцитов у зараженных животных, получавших изучаемый фитозкстракт в дозе 200 мг/кг, является важнейшим позитивным признаком при синдроме системной воспалительной реакции, когда наблюдается дисфункция многих органов и систем организма.

Таким образом, сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* дозозависимо подавляет гипervоспалительную реакцию при септической стафилококковой инфекции у экспериментальных животных, при введении его по лечебной схеме увеличивает выживаемость мышей до 80 % и нормализует показатели периферической крови.

На экспериментальной септической модели у мышей, индуцированной клиническим изолятом *Staphylococcus aureus*, установлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* обладает иммуномодулирующим действием.

Изучение противовоспалительной активности сухого экстракта Padus Grayanae Maxim in vitro (слайд 23).

Установлено, что ИФН- γ является одним из ведущих провоспалительных цитокинов и играет ведущую роль в патогенезе многих заболеваний, хотя сам по себе он не влияет на тяжесть протекающей инфекции или смертность. В связи с вышеизложенным на следующем этапе исследований, нами изучалось влияние сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на способность индуцировать ИФН- γ и противовоспалительного цитокина IL-4 мононуклеарными клетками человека (МНК).



На слайде представлены результаты определения продукции цитокинов в супернатантах МНК крови *in vitro*, как без стимуляции, так и со стимуляцией, что обеспечивает надежную оценку способности клеток продуцировать цитокины. Для этого был использован универсальный Т-клеточный индуктор конканавалин А (КонА) в концентрации 5 мкг/мл. Результаты исследований показали, что под воздействием сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* на МНК *in vitro* не наблюдается увеличения продукции ни IL-4, ни ИФН- γ .

Таким образом, можно утверждать, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* не влияет на баланс провоспалительного/противовоспалительного иммунитета. Отсутствие индукции IL-4 является хорошим прогностическим признаком, так как IL-4 активирует не только В-клетки, но и повышает уровень продукции IgE. Кроме того, он обладает антиапоптотическим свойством и является фактором выживания опухолевых клеток.

Как видно из данных таблицы, сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* в концентрациях от 0,312 мг/мл до 0,039 мг/мл статистически значимо ($p < 0,05$) ингибирует продукцию симулированными МНК ключевого провоспалительного цитокина – IL-1 β .

В следующей серии опытов для стимуляции продукции TNF- α использовался LPS. Сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* добавляли в различных концентрациях к активированным МНК человека, инкубировали с LPS в течение 24 и 48 часов и иммуноферментным анализом (ИФА)

определяли содержание TNF- α в супернатанте. В этой серии экспериментов было выявлено, что сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim* ингибирует индукцию TNF- α под действием LPS на МНК в концентрациях от 625 мг/мл до 0,156 мг/мл при воздействии в течение 24 часов ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований в условиях *in vitro*, удалось установить отсутствие активации ИФН- γ и подавление продукции IL-1 β и TNF- α стимулированных МНК липополисахаридом грамотрицательных бактерий, как основных факторов воспалительного процесса, что прямо указывает на противовоспалительную активность сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*.

Изучение противоопухолевой активности сухого экстракта Padus Grayanae Maxim in vitro (слайд 24).

Изучение цитотоксичности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* проводили на культуре MDCK (эпителиальные клетки почки собаки), а также на следующих опухолевых клеточных линиях: HeLa (цервикальная аденокарцинома человека), AGS (аденокарцинома желудка), RD (рабдомиосаркома мышей), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека) и MiaPaCa2 (панкреатическая карцинома человека). Доксорубицин в наших исследованиях выступал в качестве позитивного контрольного препарата. Однако сравнивать противоопухолевую активность изучаемого фитоэкстракта с ним было бы не вполне корректно, так как эти вещества имеют различную химическую природу, и, по всей видимости, различные механизмы действия. Важно отметить, что все линии опухолевых клеток проявили схожую однонаправленную чувствительность к обоим веществам.

Изучение противоопухолевой активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* в условиях *in vitro* показало, что изучаемый фитоэкстракт обладает противоопухолевым действием в отношении линий опухолевых клеток цервикальной аденокарциномы человека, аденокарциномы желудка, панкреатической карциномы человека и рабдомиосаркомы мышей. Достаточно высокая специфичность действия изучаемого фитоэкстракта выявлена в отношении линии опухолевых клеток аденокарциномы желудка человека (AGS). Клеточная линия опухолевых клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) проявила резистентность к сухому экстракту *Padus Grayanae Maxim*, и ЦТК₅₀ в этом случае были сравнимы с концентрациями для нормальной клеточной линии MDCK.

Изучение противоопухолевой активности сухого экстракта <i>Padus Grayanae Maxim</i> in vitro		
Клеточная линия	Сухой экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i> (мг/мл)	Доксорубин (мг/мл)
MDCK (эпителиальные клетки почки собаки)	2,20±0,08	0,103±0,012
HeLa (цервикальная аденокарцинома человека)	0,55±0,10	0,006±0,001
AGS (аденокарцинома желудка)	0,65±0,08	0,0004±0,0001
R0 (рабдомиосаркома мышей)	0,50±0,10	0,0048±0,0015
HerG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека)	2,06±0,10	0,006±0,002
MazPaCa2 (панкреатическая карцинома человека)	0,51±0,07	0,0028±0,0011

Изучение антиоксидантной активности сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* in vitro (слайд 25).

Антиоксидантную активность *Padus Grayanae Maxim* определяли по значению величины IC₅₀ (концентрация экстракта, при которой PI=50%, при данной начальной концентрации радикала DPPH и фиксированном соотношении объемов разведенных растворов). В качестве сравнения, использовали разрешенный к медицинскому применению лекарственный препарат растительного происхождения из группы иммуностимуляторов Иммунал.



Результаты экспериментов в условиях *in vitro* с использованием метода DPPH показали, что средние значения IC_{50}^{DPPH} фитопрепарата Эхинацеи пурпурной (Иммунал) и сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* сопоставимы и существенных отличий не имеют. Оба изучаемых фитоэкстракта обладают умеренно выраженными антиоксидантными свойствами

Для получения твердой лекарственной формы с сухим экстрактом из надземных частей *Padus Grayanae Maxim* использована технология получения таблеток методом прямого прессования с использованием вспомогательных веществ, специально разработанных для прямого прессования (слайд 26).

Оценка качества полученных таблеток с сухим экстрактом *Padus Grayanae Maxim* проводилась по следующим показателям: описание (внешний вид); подлинность; средняя масса; прочность на истирание; распадаемость; растворение; количественное содержание БАВ; микробиологическая чистота (после упаковывания таблеток).



Технологическая разработка и стандартизация капсулированной формы сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* представлена на слайде 27.

Оценка качества полученных капсул сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* проведена по следующим показателям: описание; подлинность; средняя масса содержимого капсул; распадаемость; растворение; микробиологическая чистота.

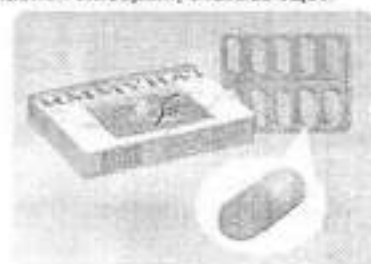
Количественное определение действующих веществ в препарате проведено методом ВЭЖХ по двум биологически активным веществам, содержащимся в активной субстанции: хлорогеновой и кофейной кислот. Содержание хлорогеновой кислоты и кофейной кислоты в одной капсуле не менее 0,15 мг и 0,01 мг соответственно.

Технологическая разработка и стандартизация капсулированной формы сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim*



Ингредиенты

- **сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim*** – порошок светложелтого, желтого или светлорозового цвета со слабым специфическим запахом, гигроскопичен. Гигроскопичность стабилизирована с помощью лактозы моногидрата в соотношении 1 : 2;
- **лактозы моногидрат** наполнитель;
- **pharmasol 102** – целлюлоза микрокристаллическая, наполнитель;
- **магния стеарат**, смазывающее.



Технология получения и стандартизация гранул сухого экстракта из надземных частей *Padus Grayanae Maxim* для приготовления раствора для приема внутрь (саше) представлены на **слайде 28**.

Для получения гранул сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim* использована технология влажной грануляции с использованием легколетучего растворителя для быстрой сушки гранулята при невысокой температуре.



Состав содержимого саше (пакетика)

№	Ингредиенты	Масса (мг)
1	Сухой экстракт <i>Padus Grayanae Maxim</i>	30
2	Лактоза моногидрат	60
3	Сид-Фен	3365
4	Коллоидон CL-M	120
5	Аспирин	120
6	Ароматизатор	160
7	Натрий-цитрат	60
8	Лимонная кислота	40
9	Коллоидон SD-P	28
10	Этанол 96%	
	Масса сухих гранул	3000



На выводах разрешите не останавливаться, они имеются в раздаточном материале.

Слайд № 29. Спасибо за внимание!

120

Председатель: доклад окончен. У кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Жайнагуль Толоновна.

Доктор мед наук Исакова Ж.Т.

1 вопрос. Насколько богата наша страна данным растением?

2 вопрос. По каким критериям Вы оценивали противоопухолевую активность сухого экстракта данного растения?

Исмаилов И.З. Уважаемая Жайнагуль Толоновна, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Растение *Radus Graupae Maxim* относится к роду розоцветных и естественно произрастает в южной части Японии, в 1957 году оно было интродуцировано в Ботаническом саду НАН КР. Представляет собой дерево высотой до 10 метров с шаровидной кроной. В Ботаническом саду НАН КР имеется плантация этого растения, в КР имеются все условия для выращивания этого вида с целью получения лекарственного сырья в необходимых количествах.
2. Изучение противоопухолевой активности проводилось в условиях *in vivo*, с использованием клеточных культур опухолевых клеток. Препаратом сравнения явился Доксорубин. Нами планируется дальнейшее изучение противоопухолевой активности этого препарата.

Председатель: Вы удовлетворены ответами соискателя?

Доктор медицинских наук Исакова Ж.Т. – Да, спасибо.

Председатель: у кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Анара Рустамовна.

Доктор биологических наук, Умралина А.Р.

1 вопрос. Насколько этого сырья должно хватить?

2 вопрос. Имеются ли у вашего препарата преимущества перед другими иммуностимуляторами (женьшень, элеутерококк)?

Исмаилов И.З. Уважаемая Анара Рустамовна, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Патент на данный препарат получен мною совместно с профессором Зурдиновым Аширалы Зурдиновичем, так же нами было проведено изучение фармакогностических особенностей этого растения. В настоящее время лекарственного сырья вполне достаточно для наработки лабораторных партий сухого экстракта растения для изучения его фармакологических свойств. В дальнейшем мы планируем провести клинические испытания, и после этого можно будет решать вопрос о расширении сырьевой базы.
2. Все присутствующие на нашем фармацевтическом рынке препараты из группы иммуномодуляторов поступают в страну по импорту, т.к., как вам

известно, ни эхинацея, ни элеутерококк и другие растения из этой группы в Кыргызстане не произрастают. Поэтому речь идет об импортозамещении этих лекарств. На данном этапе установлено, что сухой экстракт *Radus Grayanae Maxim* отличается наличием выраженного противовоспалительного действия, не нарушает баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что очень важно в реализации адекватной противовоспалительной активности.

Председатель: Вы удовлетворены ответами соискателя, Анара Рустамовна?

Доктор биологических наук Умралина А.Р. – Да, удовлетворена.

Председатель: у кого ещё есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Чолпон Кенешовна.

Доктор медицинских наук, профессор Чонбашева Ч.К.

Вопрос. Где проводилось изготовление готовых лекарственных форм изучаемого фитоэкстракта, в нашей стране есть такие возможности?

Исмаилов И.З. Уважаемая Чолпон Кенешевна, разрешите ответить на Ваш вопрос:

Изготовление готовых лекарственных форм изучаемого фитоэкстракта проводилось на базе фармацевтического завода «Биовит», который работает в Кыргызстане уже более 10 лет. После окончания исследований были разработаны проекты следующих нормативных документов – фармакопейная статья предприятия и опытно-промышленный регламент на все твердые лекарственные формы на основе сухого экстракта *Radus Grayanae Maxim*.

Председатель: Вы удовлетворены ответом соискателя, Чолпон Кенешовна?

Доктор медицинских наук Чонбашева Ч.К. – Да, спасибо.

Председатель: у кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Жылдыз Ахматовна.

Доктор биологических наук Махмудова Ж.А.

1 вопрос. В Вашем докладе прозвучало, что изучаемый фитоэкстракт не оказывал отрицательного воздействия на биохимические показатели крови. О каких конкретно показателях идет речь, какие были изучены Вами?

2 вопрос. По каким критериям Вы определяли антиоксидантную активность изучаемого фитоэкстракта?

Исмаилов И.З. Уважаемая Жылдыз Ахматовна, разрешите ответить на Ваши вопросы:

1. Нами были исследованы такие биохимические показатели крови экспериментальных животных, как содержание общего белка,

холестерина, глюкозы и креатинина. В результате проведенного исследования нами было установлено, что значения вышеуказанных показателей у животных, получавших изучаемый экстракт, оставались в пределах физиологической нормы и статистически не отличались от показателей животных контрольной группы.

2. Касательно изучения антиоксидантной активности, мы использовали метод DPPH, препаратом сравнения явился известный растительный иммуномодулятор «Иммунал». Антиоксидантную активность изучаемого фитозекстракта можно объяснить наличием в его составе таких биологически активных веществ, как флавоноиды, аскорбиновая кислота и микроэлементы, такие как цинк и селен.

Председатель: Вы удовлетворены ответами соискателя, Жылдыз Акматовна?

Доктор биологических наук Махудова Ж.А. – Да, вполне.

Председатель: У кого есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Анарбу Жапаровна.

Кандидат фармацевтических наук, доцент Мураталиева А.Ж.

Вопрос. Какие методы Вы использовали при определении химического состава изучаемого фитозекстракта?

Исмаилов И.З. Уважаемая Анарбу Жапаровна, разрешите ответить на Ваш вопрос:

Основными методами для определения химического состава изучаемого фитозекстракта явились: высокоэффективная жидкостная хроматография использовалась при определении биологически активных веществ – кверцитина, рутина, аскорбиновой кислоты, хлорогеновой и кофейной кислот; для определения состава углеводов применяли метод обратного титрования, для изучения состава макро- и микроэлементов была использована атомно-эмиссионная хроматография.

Председатель: Вы удовлетворены ответами соискателя, Анарбу Жапаровна?

Кандидат фармацевтических наук Мураталиева А.Ж. – Да, спасибо.

Председатель: У кого ещё есть вопросы соискателю? Пожалуйста, Бауржан Калжанович.

Вопрос. Пожалуйста, расскажите более подробно условия хроматографирования.

Исмаилов И.З. Уважаемый, Бауржан Калжанович разрешите ответить на Ваш вопрос:

Условия хроматографического анализа рутина и аскорбиновой

кислоты: подвижная фаза: ацетонитрил – водный раствор трифторуксусной кислоты с рН 2,7 (20:80); скорость подвижной фазы: 1,0 см³/мин; температура колонки: 25°C; детектирование: УФ, λ =240 и 360 нм. Объем вводимой пробы: 10 мм³.

Условия хроматографического анализа кверцетина: подвижная фаза: ацетонитрил – водный раствор трифторуксусной кислоты с рН 2,7 (30:70); скорость подвижной фазы: 1,0 см³/мин; температура колонки: 25°C; детектирование: УФ, λ =360 нм. Объем вводимой пробы: 10 мм³.

Условия хроматографического анализа хлорогеновой и кофейной кислот: объем инъекции 20 мкл; подвижная фаза: смешивается метанол и 1,5% уксусная кислота в соотношении от 20:80 до 40:60 в течение 60 минут. Скорость потока: 1 см³/мин; температура колонки - 45°C длина волны: 275 нм.

Председатель: У кого есть вопросы соискателю? – вопросов больше нет. - Слово предоставляется научному консультанту.

Научный консультант, член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор Зурдинов А.З.

Уважаемый председатель, уважаемые члены диссертационного совета, позвольте мне коротко охарактеризовать соискателя Исмаилова И.З.

Исмаилов Исабек Зайлидинович, в 2000 г. с отличием закончил фармацевтический факультет КГМА по специальности «фармация» и с тех пор работает на нашей кафедре: ассистент, затем старший преподаватель, и с 2008 года по настоящее время работает доцентом кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА.

В ходе выполнения научных исследований Исмаилов И.З. освоил ряд современных фармакологических и фармацевтических методов исследований, систематически работает с научной литературой, хорошо ориентируется в современных научных данных, касающихся сферы его научных интересов.

В 2004 году успешно защитил кандидатскую диссертацию и получил ученую степень кандидата фармацевтических наук.

За время работы в КГМА И.З. Исмаилов выполнил большой объем научно-исследовательской работы по проблеме технологии получения препаратов растительного происхождения и изучения их фармакологических свойств. Научные результаты, полученные Исмаиловым И.З., безусловно, имеют большое научное и прикладное значение для разработки и изучения свойств фитопрепаратов из местного растительного сырья.

224

Все результаты, представленные в диссертационной работе Исмаилова И.З., получены при непосредственном участии автора. Лично автором полностью выполнена экспериментальная часть работы, обработан и систематизирован полученный фактический материал. По теме диссертационной работы Исмаиловым И.З. опубликованы 18 научных статей, получены 2 Патента КР на изобретения.

Считаю, что Исмаилов И.З. обладает всеми качествами высококвалифицированного научного работника, и в дальнейшем может внести серьезный вклад в научные исследования в области фармации и фармакологии.

Председатель: спасибо, Аширали Зурдинович. – Далее слово предоставляется председателю экспертной комиссии Диссертационного совета, доктору фармацевтических наук, профессору Сагиндыковой Б.А.

Доктор фармацевтических наук, профессор Сагиндыкова Б.А.: зачитывает Заключение экспертной комиссии Диссертационного совета (полный текст имеется в аттестационном деле).

Экспертная комиссия Диссертационного совета Д 03.17.558 в составе: председателя д.фарм.н., проф. Сагиндыковой Б.А. (14.04.01) и членов комиссии: д.м.н., проф. Нанаевой М.Т. (14.03.06) и д.фарм.н., проф. Махатова Б.К. (14.04.01), рассмотрев представленную соискателем Исмаиловым И.З. докторскую диссертацию на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств, пришла к следующему заключению.

Содержание диссертационной работы Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук соответствует паспортам специальностей 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Результаты диссертационного исследования Исмаилова И.З. опубликованы в периодических научных изданиях, вошедших в перечень рецензируемых периодических изданий, утверждаемый Президиумом ВАК

125

КР. 9 научных статей опубликованы в периодических научных изданиях, индексируемых системой РИНЦ, опубликованных за пределами Кыргызской Республики, что полностью соответствует требованиям п. 16 раздела 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК КР (2017 год).

Автореферат диссертации Исмаилова И.З. полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования. Автореферат имеет идентичное резюме на кыргызском, русском и английском языках.

Комиссия диссертационного совета предлагает по докторской диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича назначить:

- **в качестве ведущей организации** – Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3, где работают доктора наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

- **первым официальным оппонентом** – члена диссертационного совета Д 03.17.558 - д.фарм.н., профессора Сагиндыкову Б.А. (шифр научной специальности -14.04.01), которая имеет научные труды, близкие к проблеме исследования.

- **вторым официальным оппонентом** – д.фарм.н., профессора, Датхаева У.М. (шифр научной специальности - 14.04.01, 14.04.03), который имеет труды, близкие к проблеме исследования.

- **третьим официальным оппонентом** – д.м.н., профессора Ишанкулову Б.А. (шифр научной специальности - 14.03.06), которая имеет научные труды, близкие к проблеме исследования.

Экспертная комиссия, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету принять к защите диссертацию Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Председатель: Спасибо Баян Ахметовна! Исабек Зайлидинович, Вам слово.

Исмаилов И.З. Глубокоуважаемая Баян Ахметовна, позвольте, выразить Вам благодарность за труд, сделанный Вами при рецензировании и экспертном

рассмотрении диссертационной работы, за ценные замечания, которые будут нами учтены при окончательном оформлении работы.

Председатель: Баян Ахметовна, Вы удовлетворены ответом?

Сагиндыкова Б.А., д.фарм.н., профессор: Да, удовлетворена.

Председатель: кто желает выступить?

Устенова Г.О., доктор фармацевтических наук, профессор.

Уважаемые коллеги! Научная работа Исмаилова И.З. основывается на системном научном подходе к технологии получения оригинального препарата растительного происхождения и отличается четко выстроенной логикой исследования.

Актуальность выполненной диссертации не вызывает сомнений. Работа выполнена по двум специальностям отраслей науки: фармакологии и фармации. Исследование очень объемное, выполнено на достаточном экспериментальном материале, с использованием современных методов исследования. Хочу подчеркнуть, что исследования по фармакологии и фармации удачно дополняют друг друга и диссертация воспринимается, действительно, как единое целое.

Считаю, что диссертационная работа Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям и работу можно рекомендовать на защиту.

Умралина А.Р., доктор биологических наук, профессор.

Уважаемый председатель, коллеги! Исследование Исмаилова И.З. посвящено актуальной теме по разработке фитопрепарата из местного растительного сырья, так как для Кыргызстана это является весьма актуальной проблемой.

Хочу отметить, что в Кыргызстане недостаточно изучены не только интродуцированные виды растений, но остается еще много неизученных растений, эндемичных для нашей страны. В качестве рекомендации хочу отметить, что уже сейчас нужно позаботиться о сырьевых запасах изучаемого растения.

В целом, считаю работу Исмаилова И.З. на тему: «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по

специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и 14.04.01 – технология получения лекарств, завершённой научной работой, соответствующей основным требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, которую можно рекомендовать на публичную защиту.

Председатель: есть ещё желающие выступить? – слово предоставляется профессору Махатову Б.К.

Махатов Б.К., доктор фармацевтических наук, профессор.

Уважаемый председатель, коллеги! Диссертационная работа Исмаилова И.З. направлена на решение актуальных вопросов фармакологии и фармации, а именно на разработку фитопрепарата из местного растительного сырья. Диссертантом разработан состав, технология получения готовых лекарственных форм с использованием сухого экстракта *Radus Grayana Maxim.* Разработан проект нормативных документов ФСП и опытно-промышленных регламентов на производство.

По моему мнению, выполненная диссертационная работа имеет большое прикладное значение и вполне может быть рекомендована к защите.

Председатель: есть ещё желающие выступить? – желающих больше нет.

Председатель: Спасибо, уважаемые коллеги, подведем итоги. На основании доклада Исмаилова И.З. заданных вопросов членами диссертационного совета, выступления председателя экспертной комиссии, научного руководителя, выступлений членов диссертационного совета, становится понятным, что диссертация представленная к предварительной защите имеет высокий научно-методический уровень.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационная работа Исмаилова И.З. на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Radus Grayana Maxim.*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств представляет собой законченный научный труд, в котором проведены научные исследования, имеющие большое научно-практическое значение.

По своей актуальности, научно-практической значимости и новизне полученных данных, работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук в разделе 2 п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК КР. Работа рекомендована к публичной защите.

В качестве ведущей организации назначить – Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3, где работают доктора наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств.

Первым официальным оппонентом назначить члена диссертационного совета Д 03.17.558 - д.фарм.н., профессора Сагиндыкову Б.А. (шифр научной специальности -14.04.01).

Вторым официальным оппонентом назначить д.фарм.н., профессора, Датхаева У.М. (шифр научной специальности - 14.04.01, 14.04.03).

Третьим официальным оппонентом назначить д.м.н., профессора Ишанкулову Б.А. (шифр научной специальности - 14.03.06).

Определить предварительную дату защиты диссертации: «22» июня 2018 г.

Председатель: ставлю на голосование, кто за то, чтобы принять данное заключение заседания диссертационного совета и рекомендовать диссертацию Исмаилова И.З к публичной защите?

Итоги голосования:

«за» - единогласно;

«против» - нет;

«воздержавшихся» - нет.

Председатель: Уважаемые члены диссертационного совета, коллеги. Позвольте на этом считать заседание нашего совета закрытым. Спасибо всем.

**Председатель,
д.м.н., профессор**

**Ученый секретарь,
к.м.н., доцент**



К.Б. Куттубаева

К.Б. Куттубаева

Т.С. Сабирова
15.05.2018.

Т.С. Сабирова

СПИСОК

опубликованных научных трудов соискателя ученой степени доктора фармацевтических наук
Исмаилова Исабека Зайлидиновича

№ п.п .	Название	Адрес Web сайта изда- ния для статей, вне- сенных в базу данных Web of Sci- ence, Scopus, РИНЦ	Издание, журнал (название, номер, год) или номер авторского свидетельства	Кол- во пе- чатн. стра- ниц	Фамилии соавторов	Издания, входящие в систему индексирования				Реко- мендо- ван- ные ВАК КР	До- пол- ни- тель- ные изда- ния
						Web of Sci- ence	Scopus	РИНЦ (зару- беж- ные)	РИНЦ КР		
Балы											
40	40	25	20	3-13	2						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.	Острая токсичность карбоксиполиацетата (статья)		Известия ВУЗов. – 2006. - № 3-4. – С. 28-29.	2	Зурдинов А.З., Зурдинова А.А.					10	
2.	Острая токсичность среднеокисленных производных целлюло- зы (статья)		Наука и новые тех- нологии. – 2006. - № 3-4. – С. 106-107.	2	Зурдинов А.З., Зурдинова А.А.					10	
3.	О новом фитопрепарате «ИММУНАЗ» (статья)		Вестник Авиценны.- Душанбе, 2006. – С. 206 - 211.	6	Зурдинов А.З. Зурдинова А.А.						4
4.	Новый растительный иммуномодулятор (ста- тья)		Медицинские кадры XXI века. – 2007. - №1. – С. 33-35.	3	Зурдинова А.А.						2
	Всего									20	6

Соискатель: к.фарм.н., доцент

Список верен:

Ученый секретарь: д.м.н., профессор



Исмаилов И.З.

Кононец И.Е.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5.	Маркетинговые исследования лекарственных препаратов группы иммуномодуляторов в Кыргызской Республике (статья)		Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016 – № 8, - часть 5. – С. 764-766	3				25			
6.	Анализ фармацевтического рынка иммуномодуляторов в Кыргызской Республике (статья)	http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38040	EUROPAISCHE FACH-HOCHSCHULE Издательство: ORT Publishing (Штутгарт). – 2016. - №7. – С. 11 – 16.	7	Зурдинов А.З. Сабилова Т.С. Исмаилов У.И.			25			
7.	Определение содержания флавоноидов и аскорбиновой кислоты в экстракте <i>Padus Grayanae Maxim</i> методом ВЭЖХ (статья)	http://modsci.ru	Научный журнал «Modern Science»: scientific publications journal (Moscow). – 2016- № 9. – Р. 78 – 80.	3				25			
8.	Разработка технологии получения сухого экстракта <i>Padus Grayanae Maxim</i> (статья)	http://3minut.ru/images/PDF/2016/28/NTO-10-28.pdf	Наука, техника и образование (Москва). – 2016. - № 10(28). – С.100-102	3				25			
	Всего							100			

Соискатель: к.фарм.н., доцент

Список верен:

Ученый секретарь: д.м.н., профессор



И.И.

Исмаилов И.З.
с.д.д. 18

Исмаилов И.З.

Кононец И.Е.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
9.	Разработка и применение иммуномодуляторов на современном этапе: проблемы и перспективы (статья)		Научный журнал (Москва). – 2017. - №1 (14). – С.83-87	5	Зурдинов А.З. Сабилова Т.С.			25			
10.	Микробиологическая чистота как показатель качества сухого экстракта из надземных частей <i>Radus Grayanae Maxim</i> (статья)		Наука и образование сегодня (Москва). – 2017. - №1 (12). – С. 94-99.	6	Кравцов А.А.			25			
11.	Изучение антиоксидантных свойств сухого экстракта <i>Radus Grayanae Maxim</i> (статья)		Достижения науки и образования (Москва). – 2017. - №1 (14). – С.62-67	6	Сабилова Т.С.			25			
12.	Изучение биологически активных веществ <i>Radus Grayanae Maxim</i> и их антиоксидантные свойства (статья)	Is-mailov628@scientificitext.ru	Вестник науки и образования (Москва). – 2017. - №4 (28). – С.105-109	5	-			25			
	Всего							100			

Соискатель: к.фарм.н., доцент

Список верен:

Ученый секретарь: д.м.н., профессор



Исмаилов И.З.
30.01.18 3

Исмаилов И.З.

Кононец И.Е.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
13.	Анализ количественного определения содержания моно-, олиго- и полисахаридов в сухом экстракте <i>Radus Grayanae Maxim</i> (статья)		Известия Вузов Кыргызстана (Бишкек). 2017. № 7 –С. 45-47	3	-				20		
14.	Исследование содержания химических элементов в фитоэкстракте <i>Radus Grayana maxim</i> (статья)		Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований (Москва). – 2017. –№7, – С. 117-120	4	-			25			
15.	Разработка технологии получения таблеток из сухого экстракта <i>Radus Grayanae Maxim</i> (статья)		Наука и новые технологии (Бишкек). 2017 №7 –С. 119-122	4	-				20		
16.	Изучение острой токсичности сухого экстракта <i>Radus Grayanae Maxim</i> (статья)		Известия Вузов Кыргызстана (Бишкек). 2017. № 7 –С. 38-40	3	Зурдинов А.З.				20		
	Всего							25	60		

Сопроводитель: к.фарм.н., доцент

Список верен:

Ученый секретарь: д.м.н., профессор



Handwritten signature

Исмаилов И.З.

Кононец И.Е.

132

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
17.	Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей <i>Radus Grayanae</i> Maxim (патент)		Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при правительстве КР (Кыргызпатент)		Зурдинов А.З. Сабилова Т.С.						20
18.	Технологическая разработка и стандартизация капсулированной формы сухого экстракта <i>Radus Grayanae</i> Maxim (статья)		Вестник КГМА (Бишкек), 2017. №5 –С 53-55.	3	-				20		
19.	Способ получения сухого экстракта из надземных частей <i>Radus Grayanae</i> Maxim (патент)		Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при правительстве КР (Кыргызпатент)		Зурдинов А.З. Сабилова Т.С.						20
20.	Оценка влияния сухого экстракта <i>Radus Grayanae</i> Maxim на показатели периферической крови и биохимические параметры у экспериментальных животных как составляющая этапа его доклинического исследования (статья)		Intrinsic Activity, 2017; Riga, Latvia, vol. 5 (Suppl. 2) P. 26-27	2	Зурдинов А.З. Сабилова Т.С. Ануварбекова А.А.						2

Обязательно приложение электронных вариантов статей на носителе (CD)	Всего баллов				20		42
	ИТОГО баллов			225	80	20	48
	Сумма баллов	373					

Соискатель: к.фарм.н., доцент

Список верен:

Ученый секретарь: д.м.н., профессор



Исмаилов И.З.

Исмаилов И.З.

Кононец И.Е.

Кононец И.Е.

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И.К. АХУНБАЕВА**

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА УЧЕНОГО СОВЕТА № 2

от 28.10.11 г.
г. Бишкек

Председатель Ученого совета,
профессор А.З. Зурдинов
Ученый секретарь, профессор
И.Е. Кононец

Членов Ученого совета - 88, присутствовало – 68

Слушали:

Секретаря Ученого совета Кононец И.Е. об утверждении темы докторской диссертации Исмаилова И.З. «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение фармацевтических и фармакологических свойств» по специальностям: 14.04.01 – технология получения лекарств, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и научного консультанта – член-корр. НАН КР, д.м.н., профессора Зурдинова А.З.

Постановили:

Утвердить тему докторской диссертации Исмаилова И.З. «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение фармацевтических и фармакологических свойств» по специальностям: 14.04.01 – технология получения лекарств, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и научного консультанта – член-корр. НАН КР, д.м.н., профессора Зурдинова А.З.

Председатель Ученого совета,
профессор



[Signature] А.З. Зурдинов

Секретарь Ученого совета,
профессор

[Signature]

И.Е. Кононец

**Объявление
о защите диссертации на соискание ученой степени
доктора наук**

22 июня 2018 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 03.17.558 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева и Институте биотехнологии НАН КР по адресу: г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, состоится защита диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук Исмаилова Исабека Зайлидиновича на тему: «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств

Научный консультант: член-корр. НАН КР., д.м.н., профессор
Зурдинов Аширали Зурдинович

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук, профессор
Сагиндыкова Баян Ахметовна

доктор фармацевтических наук, профессор
Датхаев Убайдулла Махамбетович

доктор медицинских наук, профессор
Ишанкулова Бустон Астановна

Ведущая (оппонирующая) организация: Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92 (<http://kgma.kg>) и библиотеке НАН КР, 720071, г. Бишкек, проспект Чуй, 265.

Председатель

диссертационного совета Д 03.17.558,
Член-корр. НАН КР, профессор, д.м.н.



А.З. Зурдинов

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

ОсОО «Биовит»

(фармацевтический завод)

А.Ж. Бабаев

«3» Октября 2017 г.



АКТ

о реализации научных результатов, полученных в диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Комиссия в составе:

Председатель – Бабаев А.Ж.

члены комиссии:

Касымалиева Б.М. – директор по качеству,

Саккараев Т.К. – директор по производству,

Молдоташов Б.С. – уполномоченное лицо,

свидетельствует о том, что при разработке Лабораторного регламента получения сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, Лабораторного регламента технологии производства твердых лекарственных форм фитопрепарата ИММУНАЗ и оценки качества полученного препарата, были реализованы следующие научные результаты, полученные в докторской диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича:

- технология получения сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*;
- технология получения твердых лекарственных форм из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* в виде таблеток, капсул, саше;
- стандартизация сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для установления показателей качества, условий хранения и срока годности;

- стандартизация твердых лекарственных форм из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для установления показателей качества, условий хранения и срока годности.

Реализация материалов диссертации Исмаилова И.З. позволила разработать:

- проект опытно-промышленного регламента (ОПР) на производство субстанции (сухого экстракта) *Padus Grayana Maxim*;
- проект временной фармакопейной статьи (аналитической нормативной документации) на субстанцию (сухой экстракт) *Padus Grayana Maxim*;
- проектов опытно-промышленных регламентов (ОПР) на производство твердых лекарственных форм из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* в виде таблеток, капсул, саше;
- проектов временных фармакопейных статей (аналитической нормативной документации) на твердые лекарственные формы из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* в виде таблеток, капсул, саше.

Внедрение в производство результатов докторской диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича будет способствовать:

- расширению ассортимента фитопрепаратов с иммуномодулирующим действием на фармацевтическом рынке Кыргызской Республики;
- освоению производства лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья;
- развитию отечественной фармацевтической промышленности.

Председатель комиссии:

Генеральный директор ОсОО «Биовит»

 **Бабаев А.Ж.**

Члены комиссии:

директор по качеству

 **Касымалиева Б.М.**

директор по производству

 **Саккараев Т.К.**

уполномоченное лицо

 **Молдоташов Б.С.**



РЕГИСТРАЦИОННО - УЧЕТНАЯ КАРТОЧКА**Ф.И.О.: Исмаилов Исабек Зайлидинович**

Ф.И.О.: Исмаилов Исабек Зайлидинович			
Год рождения: 1977 г.	Национальность, гражданство: кыргыз, гражданин Кыргызстана	Дата поступления:	Индекс отдела:
Шифр диссер- тационного совета: Д 03.17.558	Дата решения диссертационного Совета: 22 июня 2018 года		№ протокола: 7
Название организации: Кыргызгосмедакадемия им. И.К. Ахунбаева, НИИ биотехнологии НАН КР			
Соискатель ученой степени: доктор фармацевтических наук	Шифры и наименования специальностей, отрасль науки: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.01 – технология получения лекарств		
№ дела	Кем и когда присуждена ученая степень		№ диплома
	Кандидат		
	Доктор		

Справка о результате проверки диссертационной работы по программе «Антиплагиат»:

Тип документа: Диссертация

Название документа: НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГОТОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ФИТОПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ
НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ RADUS GRAYANA MAXIM, ИЗУЧЕНИЕ
ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Автор: Исмаилов И.З.

Доля № в отчет е	Источник	Ссылка	Актуале н на	Модуль поиска
[01] 0%	МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ - Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований	http://applied-research.ru	09 Сен 2016	Модуль поиска Интернет
[02] 0%	Российской федерации федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию - страница 37	http://ru.convdocs.org	11 Июл 2013	Модуль поиска Интернет
[03] 0%	applied-research.ru_file_592673122c347.docx	не указано	25 Мая 2017	Кольцо вузов
[04] 0%	ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ФИТОЭКСТРАКТЕ RADUS GRAYANA MAXIM - Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований	http://applied-research.ru	27 Окт 2017	Модуль поиска Интернет
[05] 0%	Наиболее вероятное число микроорганизмов - Российской федерации федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию	http://ru.convdocs.org	11 Июл 2013	Модуль поиска Интернет
[06] 0%	Громова, Олеся Николаевна Совершенствование технологии культивирования штамма женьшеня, разработка капель для приема внутрь и буккальных пленок на его основе : диссертация ... кандидата фармацевтических наук : 14.04.01 Санкт-Петербург 2011	http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2011	Коллекция РГБ
[07] 0%	Огай, Марина Алексеевна ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОРИГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ : диссертация ... доктора фармацевтических наук : 14.04....	http://dlib.rsl.ru	01 Янв 2012	Коллекция РГБ
[08] 0%	253724	http://biblioclub.ru	19 Apr 2016	Модуль поиска ЭБС "Университетска я библиотека онлайн"

ИТОГО совпадений 6,89%
27.02.2018

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ 358

ЗАИМСТВОВАНИЯ

6,89%

ЦИТИРОВАНИЯ

0,12%

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ

92,99%

№	Доля в отчете	Источник	Ссылка	Актуальна	Модуль поиска
[01]	0%	МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ - Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований	http://applied-research.ru	09 Сен 2016	Модуль поиска Интернет
[02]	0%	Российской федерации федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию - страница 37	http://ru.covdocs.org	11 Июл 2013	Модуль поиска Интернет
[03]	0%	applied-research.ru_file_592673122c347.docx	не указано	25 Мар 2017	Кольцо вузов
[04]	0%	ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ФИТОЭКСТРАКТЕ RADUS GRAYANA MAXIM - Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований	http://applied-research.ru	27 Окт 2017	Модуль поиска Интернет
[05]	0%	Наиболее вероятное число микроорганизмов - Российской федерации федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию	http://ru.covdocs.org	11 Июл 2013	Модуль поиска Интернет
[06]	0%	Громова, Олеся Николаевна Совершенствование технологии культивирования штамма женьшеня, разработка капель для приема внутрь и буккальных пленок на его основе : диссертация ... кандидата фармацевтических наук : 14.04.01 Санкт-Петербург 2011	http://dlib.ru	01 Янв 2011	Коллекция РГБ
[07]	0%	Огай, Мария Алексеевна ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ОРИГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ : диссертация ... доктора фармацевтических наук : 14.04....	http://dlib.ru	01 Янв 2012	Коллекция РГБ
[08]	0%	253724	http://biblioclub.ru	19 Apr 2016	Модуль поиска ЭБС "Университетская библиотека онлайн"
[09]	0,51 %	59774	http://e.lanbook.com	09 Мар 2016	Модуль поиска ЭБС "Лань"
[10]	0%	Р 4.1.1672-03: Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище	http://standartgost.ru	06 Мар 2017	Модуль поиска Интернет
[11]	0,22	Морозов, Юрий Алексеевич Разработка состава и фармакологическое исследование трансдермальной	http://dlib.ru	01 Янв 2008	Коллекция РГБ

Идентификатор дела

1. Тип дела (П/Дц/С) _____
2. Дата регистрации _____
3. Номер регистрации _____
4. Название, номер отдела _____

Идентификатор личности

1. Фамилия Исмаилов
2. Имя Исабек
3. Отчество Зайлидинович
4. Пол муж. 5. Год рождения 1977г
6. Национальность кыргыз
7. Гражданство гражданин
Кыргызской Республики

Образование

1. ВУЗ Киргизская государственная
медицинская академия
 2. Год окончания ВУЗа 2000
 3. Государство Кыргызская Республика
- Вид аспирантуры (о/з/н) _____
- ВУЗ(org) _____
1. Год окончания _____
 2. Государство _____
- Вид докторантуры (о/з/н) _____
- ВУЗ(org) _____
1. Год окончания _____
 2. Государство _____

Место работы на момент защиты

1. Организация Кыргызская государственная
медицинская академия им.
И.К. Ахунбаева
2. Должность доцент
3. Последнее место работы Кыргызская
государственная медицинская акаде-
мия им. И.К. Ахунбаева
4. Должность доцент каф. базисной и
клинической фармакологии

Ученая степень до защиты диссертации

1. Степень (К/Д) кандидат
2. Отрасль науки фармация
3. Шифр научн. специальности (по номен-
клатуре ВАК) 14.03.05; 14.04.01
4. Год присуждения 2004

Присуждаемая ученая степень

1. Степень (К/Д) доктор
2. Отрасль науки фармация
3. Шифр научн. специальности (по номен-
клатуре ВАК) 14.03.06; 14.04.01
4. Год присуждения 2018

Наличие ученых званий

1. Ученое звание-1 (ц/с/н) доцент
2. Специальность фармакология
3. Уч. Совет (акад. Совет) Ученый совет
4. Организация Кыргызская государ-
ственная медицинская академия им.
И.К. Ахунбаева
5. Год присуждения 2011
6. Ученое звание-2(п/ц/с/н) _____
7. Специальность-2 _____
8. Уч. Совет (акад. Совет) _____
9. Организация _____
10. Год присуждения _____
11. Ученое звание-3 (п/ц/с/н) _____
12. Специальность-2 _____
13. Уч. Совет (акад. Совет) _____
14. Организация _____
15. Год присуждения _____

Наличие академических званий

1. Звание (А/Ч/Н) _____ -
2. Академия-1 _____
3. Звание (А/Ч/Н) _____
4. Академия-2 _____

Научные результаты (всего)

1. Кол-во научных работ
(публикаций) 20
2. Кол-во монографий _____
3. Кол-во учебников _____
4. Кол-во открытий _____
5. Кол-во изобретений 2

Сведения о диссертации

1. Совет (шифр) Д 03.17.558
2. Организация, при которой функциони-
рует совет Кыргызгосмедакадемия им.
И.К. Ахунбаева и Институт биотех-
нологии НАН КР
3. Дата защиты 22.06.2018 г.
4. Признак разовой защиты 1
5. Название (или тема) диссертации
Научно-технологическое и экспери-
ментальное обоснование технологии
получения готовых лекарственных
форм фитопрепарата на основе
надземных частей *Radix Grayanae*
Maxim. изучение их фармацевтических
и фармакологических свойств
6. Статус диссертации открытая
7. Форма диссертации рукопись
8. Число публикаций по профилю диссер-
тации 20

8. Научный руковод-ль/консульт.-1 (ф.и.о., уч. ст., уч. зв.) Зурдинов А.З., д.м.н., профессор (14.03.06)
 Научный руковод-ль/консульт.-2 (ф.и.о., уч. ст., уч. зв.) нет
9. Оппонент-1 (ф.и.о., уч. ст., уч. зв.) Сагиндыкова Б.А., д.фарм.н., проф. (г. Шымкент)
 Оппонент-2 (ф.и.о., уч. ст., уч. зв.) Датхаев У.М., д.фарм.н., проф. (г. Алматы)
 Оппонент-3 (ф.и.о., уч. ст., уч. зв.) Ишанкулова Б.А., д.м.н., проф. (г. Душанбе)
10. Ведущая организация Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия
11. Организация-1, где внедрены результаты работы ОсОО «Биовит», Кыргызская Республика
12. Организация-2, где внедрены результаты работы _____
12. Государство, где защищена диссертация Кыргызская Республика

Квалификационные признаки диссертации

- | | |
|--------------------------|-------------|
| 1. Характер результатов | <u>1.2.</u> |
| 2. Уровень новизны | <u>2.1.</u> |
| 3. Ценность результатов | <u>3.2.</u> |
| 4. Связь темы с планом | <u>4.2.</u> |
| 5. Уровень использования | <u>5.2.</u> |
| 6. Рекомендации | <u>6.1.</u> |

Сведения о реферате диссертации

1. Отрасль науки фармация
2. Шифр специальности (по ном. ВАК) 14.03.06; 14.04.01
3. Ключевые слова: иммуномодуляторы, сухой экстракт *Padus Grayanae Maxim.*, фармакологическая активность, фармацевтическая характеристика, готовые лекарственные формы.

4. Описание реферата

Впервые теоретически обоснован и экспериментально подтвержден способ получения сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim.*, разработаны показатели качества полученного фитозэкстракта, получены данные о фармако-токсикологических свойствах сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.* Впервые теоретически и экспериментально обоснованы схемы рациональной рецептуры и технологии готовых лекарственных форм фитопрепаратов из сухого экстракта *Padus Grayanae Maxim.* для перорального приема – таблетки, капсулы и саше, экономически доступных, удобных в применении и стабильных при хранении. Разработаны технология и методы стандартизации опытно-промышленного производства твердых лекарственных форм фитопрепарата из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim.* По результатам исследований разработаны проекты фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на готовые лекарственные формы фитопрепарата *Padus Grayanae Maxim.* и получены опытные серии разработанных готовых лекарственных форм.

Дополнительные сведения

1. Экспертный совет _____
2. Дата решения _____
3. Номер протокола _____
4. Решение президиума ВАК КР _____
5. Дата протокола _____
6. номер протокола _____
7. № заполненного диплома _____