

### ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу Темиргазиева Бахтияра Сериковича на тему «Фитоэкдистероиды. Выделение, идентификация, синтез новых биологически активных соединений» представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060600 – Химия

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена <u>в рамках проекта</u> или целевой программы, финансируемого из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке грантов Комитета науки МОН РК в рамках научных и научно-технических проектов. В частности, работа проводилась в рамках проектов:</p> <p>1. «Поиск новых природных источников и разработка способа получения субстанции стероидных препаратов» (2015–2017 гг., № гос. рег. 0115РК00185)</p> <p>2. «Синтез, строение и биологическая активность новых водорастворимых производных полиоксистероидов» (2018–2022 гг., № гос. рег. 0118РК00011).</p>
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не</u> вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта/ не</u> раскрыта	<p>Научная значимость выполненных исследований обусловлены существенным вкладом полученных результатов в развитие химии фитостероидов и координационных соединений. Особое значение диссертационной работы заключается в развитии нового направления, ориентированного на создание фармакологически активных комплексов на основе экдистерона и структурно родственных ему соединений с использованием комплексообразователей.</p>

3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> ; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	Диссертационная работа отличается высоким уровнем самостоятельности. Личный вклад соискателя заключается в постановке и проведении экспериментальных исследований, разработке и оптимизации методов экстракции и синтеза, установлении структуры полученных соединений с использованием современных физико-химических методов анализа.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u> ; 2) Частично обоснована 3) Не обоснована	Растущее применение полиоксистероидов и неуклонно возрастающий интерес научного сообщества к данному классу фитометаболитов обуславливают актуальность создания на их основе новых высокоэффективных водорастворимых лекарственных препаратов.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u> 2) частично отражает; 3) не отражает	Диссертационная работа полностью соответствует заявленной теме и охватывает широкий круг вопросов, связанных с оптимизацией процессов выделения и идентификации фитостероидов из растительного сырья, а также с теоретическим и экспериментальным исследованием путей направленного синтеза новых биологически активных соединений на их основе. Структура и содержание работы характеризуются последовательностью изложения, логической взаимосвязанностью отдельных этапов исследования и комплексным подходом к решению поставленных научных задач.
		4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	Сформулированная цель — оптимизация методов выделения полиоксистероидов из растительного сырья, направленный синтез на их основе и изучение новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных производных с высокой биологической активностью, а также конкретные задачи в полной мере соответствуют заявленной теме диссертации.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:	Все разделы и научные положения диссертационной работы последовательно и логично взаимосвязаны.

		<p>1) <u>полностью взаимосвязаны</u>;</p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Результаты исследований отличаются единством научной новизны и практической значимости; они ориентированы на решение приоритетной прикладной задачи - получение новых водорастворимых форм полиоксистероидов, проведение биоскрининговых исследований и последующее внедрение в фармацевтическую отрасль.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) <u>критический анализ есть</u>;</p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>Полученные в диссертационной работе результаты являются новыми, достоверными и подтверждены применением комплекса различных физико-химических методов. В диссертации представлен обзор современного состояния исследований по выделению, химической модификации и изучению биологической активности фитостероидов и их производных. Вместе с тем, следует отметить, что ряд важных аспектов, связанных с разработкой новых фитопрепаратов с заданными свойствами, остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего исследования.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Результаты диссертационной работы являются полностью новыми. Соискателем синтезированы новые <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>- и 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстриновые производные на основе 20-гидроксиэкдизона, ряда минорных полиоксистероидов и сопутствующего природного полиола. Пространственные структуры полученных соединений установлены с применением ИК-, УФ-, а также одно- и двумерной ЯМР-спектроскопии.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Выводы диссертационной работы являются полностью новыми.</p>

		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Полученные производные перспективны для дальнейшего использования в качестве технологичных субстанций при создании высокоэффективных фитопрепаратов с заданными фармакологическими свойствами. Супрамолекулярная самосборка и гидрофильное инкапсулирование полиоксистероидов с промышленно доступными циклодекстринами существенно продвигают решение актуальных прикладных задач современной фармацевтической отрасли.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы <u>обоснованы</u>/не обоснованы на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Все результаты диссертации и основные выводы обоснованы и подтверждены современными физико-химическими и инструментальными методами.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>1. <i>Положение-1</i></p> <p>Из растений природной флоры Казахстана и интродуцированного на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия» (<i>Serratula coronata</i> L.) выделено и идентифицировано 4 фитостероида и 1 циклический полиол - D-пинитол: 20-гидроксиэкдизон (экдистерон) из <i>Serratula coronata</i> L., 2-дезоксизон из <i>Silene cretaceae</i> Fisch., 2-дезоксизон-20-гидроксиэкдизон из <i>Silene fruticulosa</i> (Pall) Schischk., 3-эпи-2-дезоксизон</p>	<p>1. <i>Положение-1</i></p> <p>Из растений природной флоры Казахстана и интродуцированного на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия» <i>Serratula coronata</i> L. выделено и идентифицировано 4 фитостероида и 1 циклический полиол - D-пинитол: 20-гидроксиэкдизон (экдистерон) из <i>Serratula coronata</i> L., 2-дезоксизон из <i>Silene cretaceae</i> Fisch., 2-дезоксизон-20-гидроксиэкдизон из <i>Silene fruticulosa</i> (Pall) Schischk., 3-эпи-2-дезоксизон из <i>Acanthophyllum gypsophiloides</i> Regel. и D-пинитол из <i>Silene brahuica</i> Boiss.</p> <p>7.1. Доказано</p> <p>В экспериментальной части диссертации подробно изложены методики выделения полиоксистероидов и</p>

		<p>из <i>Acanthophyllum gypsophiloides</i> Regel и D-пинитол из <i>Silene brahuica</i> Boiss. Несмотря на технологические и препаративные сложности, все эксперименты по экстракции, хроматографическому выделению и синтезам проведены троекратно и статистически обработаны.</p> <p>7.1. Доказано ли положение,  1) <u>доказано</u>;  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?  1) <u>да</u>;  2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:  1) узкий;  2) средний;  3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?  1) <u>да</u>;  2) нет</p>	<p>полиола из указанных растений, а также их идентификация с использованием современных физико-химических методов анализа.</p> <p>7.2 Не тривиальное  Подходы к выделению полиоксистероидов из различных растительных источников и получаемые выходы имеют индивидуальный, многостадийный характер.</p> <p>7.3 Новое  Все индивидуальные полиоксистероиды и полиол D-пинитол впервые выделены из перечисленных дикорастущих растений.</p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  Установленные данные о растительных источниках полиоксистероидов открывают широкие перспективы их применения в фармацевтической промышленности Республики Казахстан в качестве растительной сырьевой базы.</p> <p>7.5 Доказано в статье  Результаты выделения полиоксистероидов и полиола подтверждены публикациями в статьях: «Supramolecular Complexes of 3-Epi-2-deoxyecdysone with Cyclodextrins and Their Anti-Inflammatory Activity // Russian Journal of General Chemistry. 2019. –V.89. –№3. –P.424-428 (IF=0,868, Q3 (WoS), 31% (Scopus))» и «Новый перспективный растительный источник D-пинитола, обладающего антидиабетическими свойствами // Химия растительного сырья. - 2016. -№3. –С.79-84 (IF=РИНЦ 0,685)»</p>
--	--	--	--

2. Положение-2

Оптимальные условия выделения экдистерона – мажорного фитостероида *Serratula coronata* L., при температуре 80°C и продолжительности экстрагирования 3 часа, в фазе вегетации растения, составляет 2,9%, что доказывает высокую эффективность использования растительного сырья как основного промышленно-значимого источника вышеуказанной субстанции.

7.1. Доказано ли положение,

- 1) доказано;
- 2) скорее доказано;
- 3) скорее не доказано;
- 4) не доказано;

7.2 Является ли тривиальным?

- 1) да;
- 2) нет

2. Положение-2

Оптимизирован метод выделения 20-гидроксиэкдизона (экдистерон)-мажорного компонента надземной части *Serratula coronata* L. путем подбора эффективных способов экстракции сырья в зависимости от фазы вегетации растения. Установлено, что содержание экдистерона от начала вегетации растения до плодоношения последовательно снижается, что подтверждается данными ВЭЖХ образцов суммы экстрактивных веществ.

Оптимальные условия выделения экдистерона – мажорного полиоксистероида *Serratula coronata* L., при варьировании температуры 20, 80, 105°C и продолжительности экстрагирования от 3 до 24 часа, в фазе вегетации растения, составляет 2,9 %, что доказывает о высокой эффективности использования растительного сырья, как основного промышленно-значимого источника вышеуказанной субстанции;

7.1. Доказано

Экстракты *Serratula coronata* L., полученные различными технологическими способами, анализировались методом ВЭЖХ для определения количественного содержания экдистерона с целью установления максимального выхода целевого компонента в зависимости от фазы вегетации и метода экстракции.

7.2 Не тривиальное

Изучение распределения экдистерона в культивируемой на коллекционном участке АО «МНПХ «Фитохимия» *Serratula coronata* L. проводилось на всех стадиях развития растения: вегетация, начало бутонизации,

7.3 Является ли новым?

1) да;

2) нет

7.4 Уровень для применения:

1) узкий;

2) средний;

3) широкий

7.5 Доказано ли в статье?

1) да;

2) нет

3. Положение-3

С целью  
прогнозирования

предварительного  
биологической

бутонизация, начало цветения, цветение, начало плодоношения, плодоношении, начало отмирания и отмирание.

7.3 Новое

В диссертации впервые приведены данные по оптимизации выхода и количественного анализа экдистерона в перспективном растительном сырье *Serratula coronata* L., учитывающие влияние различных методов экстракции, а также типа и концентрации применяемого экстрагента.

7.4 Уровень для применения – широкий

Результаты по получению экдистерона — субстанции актопротекторных фитопрепаратов и ценного стандартного образца — рекомендуется применять при организации заготовки надземной биомассы *Serratula coronata* L. на коллекционном участке АО «МНПХ «Фитохимия» и других сырьевых базах производителей фитопрепаратов в Республике Казахстан.

7.5 Доказано в статье

Результаты оптимизации условий выделения экдистерона из *Serratula coronata* L. подтверждены публикацией в статье «Optimization of the technology for obtaining ecdysterone from *Serratula coronata* L. by varying the extraction methods and growth phases // Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series. -2018. -№2(90). – P.45-50 (Scopus).

3. Положение-3

С применением методов виртуального биоскрининга (PASS Online) и квантово-химических расчетов (DFT/B3LYP/6-31G в рамках GAUSSIAN 09) проведено

активности, пространственного строения и реакционной способности выделенных основных фитостероидов 20-гидроксиэкдизона (20E), 2-дезоксидизона (2-DE) и 2-дезоксидизона (2-DE-20E) для их дальнейшего использования в качестве технологически доступных синтонов применены методы виртуального биоскрининга (PASS Online) и квантово-химические расчеты (теория функционала плотности DFT/B3LYP в валентно-расщепленном базисе 6-31G в рамках программы GAUSSIAN 09), как наиболее приближенный метод.

7.1. Доказано ли положение,

- 1) доказано;
- 2) скорее доказано;
- 3) скорее не доказано;
- 4) не доказано;

7.2 Является ли тривиальным?

- 1) да;
- 2) нет

7.3 Является ли новым?

- 1) да;
- 2) нет

7.4 Уровень для применения:

предварительное прогнозирование биологической активности, пространственного строения и реакционной способности фитостероидов 20-гидроксиэкдизона (20E), 2-дезоксидизона (2-DE) и 2-дезоксидизона (2-DE-20E) для их дальнейшего использования в качестве технологически доступных синтонов.

7.1. Доказано

В диссертации для определения реакционной способности технологически доступных полиоксистероидов впервые применён полуэмпирический метод функционала плотности DFT/B3LYP.

7.2 Не тривиальное

Опираясь на фундаментальные данные, полученные с помощью впервые применённого для полиоксистероидов метода функционала плотности, можно констатировать, что увеличение количества ОН-групп влияет на реакционную способность и физические свойства молекул.

7.3 Новое

В диссертации впервые рассчитаны структурные параметры технологически доступных фитостероидов - 20-гидроксиэкдизона, 2-дезоксидизона и 2-дезоксидизона — методом DFT/B3LYP, включая полную энергию, константы вращения и дипольные моменты.

7.4 Уровень для применения – широкий

- 1) узкий;
- 2) средний;
- 3) широкий

7.5 Доказано ли в статье?

- 1) да;
- 2) нет

#### 4. Положение-4

Разработанная стратегия целенаправленного модифицирования фитостероидов 20E, 2-DE, 2DE-20E, предварительно модифицированного производного 20E – 2,3,22-триацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9(H)-холест-7-ен-6-она и редкого эписмера 3-эпи-2-дезоксизекдизона (3E-2DE) и полигидрокси-структурно схожего циклического полиола D-пинитола с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстринами (2-ГП- $\beta$ -ЦД) и динатриевой солью глицирризиновой кислоты ( $\text{Na}_2\text{GA}$ ) привела к синтезу 20 новых супрамолекулярных комплексов.

Полученные результаты, в частности данные о реакционной способности полиоксистероидов, представляют практический интерес для применения этих соединений в качестве технологически доступных синтонов при проведении направленных химических модификаций с их участием.

7.5 Доказано в статье

Результаты квантово-химического DFT-изучения синтонов — 2-дезоксизекдизона, 2-дезоксизекдистерона и экдистерона — подтверждены публикацией в статье «Quantum Chemical DFT-approach to the Study of Sintons 2-deoxyecdysone, 2-deoxyecdysterone and Ecdysterone and their virtual Bioscreening// Chemical Journal of Kazakhstan. -2020. №4(72). –P.201-209. (КОКСОН)»

#### 4. Положение - 4

- Сочетанием методов математического прогнозирования биологической активности (программа PASS) и методов квантово-химических расчетов (DFT/B3LYP/6-31G) разработаны подходы для целенаправленной химической модификации фитостероидов и направленного синтеза новых водорастворимых супрамолекулярных комплексов.  
- Впервые взаимодействием 20-гидроксиэксдизона с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринами синтезированы новые супрамолекулярные инкапсулированные водорастворимые комплексы. По данным ЯМР-спектроскопии синтезированных комплексов определено, что экдистерон взаимодействует с циклодекстрином с образованием надмолекулярных комплексов включения стехиометрического состава 1:1

Тонкие строения всех полученных комплексов включения (КВ) в различных стехиометрических соотношениях: 3 КВ 20Е с  $\alpha$ -,  $\gamma$ - и 2-ГП- $\beta$ -ЦД, а также 2 КВ с  $\beta$ -ЦД соотношениях 1:1 (20Е- $\beta$ -ЦД) и 1:2 (20Е- $\beta$ -ЦД) соответственно; 3 внутривещных КВ 2-ДЕ с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД в соотношениях 1:1; 2 КВ 2ДЕ-20Е с  $\beta$ -ЦД в соотношениях 1:1 и 1:2; 1 внутривещной комплекс состава 1:1 с охватом бокового алифатического хвоста 3Е-2-ДЕ с  $\beta$ -ЦД и 1 комплекса с внешним взаимодействием, с  $\gamma$ -ЦД 1 внутривещной комплекс состава 1:2 охватывающий боковой алифатический хвост и фрагменты стеранового углеродного скелета молекулы 3-Е-2-ДЕ и с 2-ГП- $\beta$ -ЦД получен 1 комплекс со внешними структурными особенностями состава 1:2; 1 комплекс 3-ацетокси производного 20Е с  $\beta$ -ЦД состава 1:1, 4 КВ D-пинитола с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и 2-ГП- $\beta$ -ЦД в соотношениях 1:1; 2 механокомпозитов 20Е с 2-ГП- $\beta$ -ЦД и Na<sub>2</sub>GA состава 1:10 подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР <sup>1</sup>H – <sup>13</sup>C TOCSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ROESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMQC и <sup>1</sup>H – <sup>13</sup>C HMBС.

или 1:2. Установлено, что инкапсулированный комплекс эрдистерона с  $\beta$ -циклодекстрином проявляет в 100 раз более высокую растворимость в воде, чем исходное соединение.

- На основе 3-эпи-2-дезоксизекдизона, синтезированы 4 новых супрамолекулярных комплекса. Методом ЯМР-спектроскопии показано, что его супрамолекулярное комплексообразование с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстринами сопровождается образованием новых смешанных супракомплексов состава, включающего 3 молекулы стероида на 4 молекулы  $\alpha$ - или  $\beta$ -циклодекстринов, а также 4 молекулы стероида на 5 молекул 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина, а с  $\gamma$ -циклодекстрином состава 1:1.

- Впервые на основе 2-дезоксизекдизона выделенного из смолевки кустарничковой, и 2-дезоксизекдизона с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстринами синтезированы 4 новых водорастворимых инкапсулированных комплексов включения различного стехиометрического состава. Тонкие структуры новых водорастворимых комплексов фитоэрдистероидов полностью подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C TOCSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ROESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBС.

- Впервые на основе синтезированного синтона 2,3,22-триацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9(Н)-холест-7-ен-6-она получен новый супрамолекулярный комплекс с  $\beta$ -циклодекстрином. Пространственное строение нового синтона установлено по данным рентгеноструктурного анализа.

- Впервые на основе 20-гидроксиэрдизона синтезированы комплексы с 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином и диатриевой солью

		<p>7.1. Доказано ли положение,  1) <u>доказано</u>;  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  2) <u>нет</u></p>	<p>глицирризиновой кислоты, составы и структуры которых установлены по данным спектров ЯМР в дейтерированной воде. Установлено, что супрамолекулярный комплекс эрдистерона с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином проявляет 3-кратную улучшенную растворимость в воде, чем исходное соединение.</p> <p>- Впервые путем супрамолекулярного взаимодействия антидиабетического и гипогликемического D-пинитола с циклодекстринами синтезированы водорастворимые смешанные комплексы состава 1:1, структуры которых установлены по данным ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C (HSQC, COSY, NOESY) - спектроскопии.</p> <p>- При изучении гидрофильности супрамолекулярного композита 20-гидроксиэрдизона с динатриевой солью глицирризиновой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии растворимость в воде изучаемого комплекса в 2,5 раза превысило по сравнению с 20E+β-ЦД, в случае 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином результат экспериментов показывает 3-кратную улучшенную растворимость 20E в комплексе с 2-HP-β-CD в сравнении с 20E+β-ЦД соответственно.</p> <p>7.1 Доказано  Структуры синтезированных супрамолекулярных комплексов включения на основе растительных полиоксистероидов подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C TOCSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ROESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC.</p> <p>7.2 Не тривиальное  Соискателем впервые реализована оригинальная</p>
--	--	--	--

		<p>7.3 Является ли новым?  1) <u>да</u>;  2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:  1) узкий;  2) средний;  3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?  1) <u>да</u>;  2) нет</p>	<p>исследовательская стратегия, основанная на интеграции методов квантовой химии и математического прогнозирования биоактивности для направленного синтеза новых водорастворимых инкапсулированных производных полиоксистероидов.</p> <p>7.3 Новое  Проведённые исследования по синтезу супрамолекулярных водорастворимых комплексов на основе полиоксистероидов не имеют известных аналогов как в Казахстане, так и в мировой научной практике.</p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  Разработанные методики получения водорастворимых супрамолекулярных инкапсулированных комплексов на основе технологически доступных растительных полиоксистероидов имеют широкий потенциал для применения как в Республике Казахстан, так и в международных банках стандартных образцов лекарственных веществ.</p> <p>7.5 Доказано в статье  Результаты по синтезу новых супрамолекулярных комплексов включения полиоксистероидов подтверждены публикациями в статьях: «Bioavailability and structural study of 20-hydroxyecdysone complexes with cyclodextrins» // Steroids. -2019. –V.147. –P.37-41 (IF=2,668, Q2 (WoS), 65% (Scopus), «Obtaining and investigation of supramolecular inclusion complex of 2-deoxy-20-hydroxyecdysone with <math>\gamma</math>-cyclodextrin by NMR-spectroscopy method // Chemical Journal of Kazakhstan. - 2018. -№2 (62). – P.36-44 (КОКСОН), «Supramolecular</p>
--	--	--	--

		<p>5. Положение-5</p> <p>Проведение виртуального биоскрининга по программе PASS и экспериментального биоскрининга позволяют выявить, что супрамолекулярный комплекс 3-эпи-2-дезоксизекдизона с <math>\beta</math>-циклодекстрином в дозе 25 мг/кг обладает выраженной противовоспалительной активностью и превышает препарат сравнения «Диклофенак натрия» в 1,6 раз, а комплексы 2-дезоксизекдизона с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>-циклодекстринами в данной дозе обладают данным видом активности, сопоставимой с действием препарата сравнения.</p> <p>7.1. Доказано ли положение,  1) <u>доказано</u>;  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  2) <u>нет</u></p>	<p>Self-assembly of D-pinitol with cyclodextrines// Chemical Journal of Kazakhstan. -2018. -№3(63). –P.202-207 (КОКСОН), «Synthesis of a hydrophilic derivative of ecdysterone and development of its water – soluble form// Bulletin of the Karaganda University, Chemistry Series. - 2021. -№4 (104). – P.138-148 (Scopus).</p> <p>5. Положение-5</p> <p>В результате биологических испытаний синтезированных образцов установлено, что комплекс экистерона с <math>\gamma</math>-циклодекстрином обладает выраженной антирадикальной активностью, сравнимую с эффектом бутилгидроксианизола (БНА). Комплекс 3-эпи-2-дезоксизекдизона с <math>\beta</math>-циклодекстрином в дозе 25 мг/кг проявляет выраженную противовоспалительную активность и превышает по действию препарат сравнения «Диклофенак натрия» в 1,6 раза, при этом комплексы 2-дезоксизекдизона с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>- и <math>\gamma</math>-циклодекстринами в данной дозе обладают достоверной противовоспалительной активностью, сопоставимой с действием препарата сравнения.</p> <p>7.1 Доказано</p> <p>В диссертации представлены акты испытаний, подтверждающие противовоспалительную активность (Приложение В), а также акты исследования антиоксидантной и антирадикальной активности комплексов экистерона (Приложение Г).</p> <p>7.2 Не тривиальное</p> <p>Противовоспалительная активность комплексов включения экистерона, 2-дезоксизекдизона, 3-эпи-2-дезоксизекдизона с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>- и 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстринами исследовалась на модели острой</p>
--	--	---	---

		<p>7.3 Является ли новым?  1) <u>да</u>;  2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:  1) узкий;  2) средний;  3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?  1) <u>да</u>;  2) нет</p>	<p>экссудативной реакции <i>in vivo</i>, а антиоксидантная и антирадикальная активность комплексов экдистерона с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>-циклодекстринами — в условиях <i>in vitro</i>.</p> <p>7.3 Новое  Полученные на основе виртуального биоскрининга по программе PASS online и проведенного экспериментального биоскрининга результаты являются полностью новыми.</p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  Результаты проведенного биоскрининга открывают возможности для расширения ассортимента применяемых водорастворимых субстанций и разработки новых высокоэффективных противовоспалительных фитопрепаратов с избирательным и пролонгированным действием.</p> <p>7.5 Доказано в статье  Результаты по проведению биологических испытаний доказаны опубликованием в статьях: Темиргазиев Б.С. и др. «Синтез, ЯМР-спектроскопическое исследование <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>- и <math>\gamma</math>-циклодекстриновых комплексов включения 2-дезоксизекдизона и их противовоспалительная активность // Макрогетероциклы. - 2020. – Выпуск 13 (3). – С.292-297. (Q4 (WoS) 24% (Scopus).</p>
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников представляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии – обоснован или методология достаточно подробно описана  1) <u>да</u>;  2) нет</p> <p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных</p>	<p>Для достижения поставленных научных целей в работе применены современные методы исследования, детально описанные в экспериментальном разделе диссертации.</p> <p>При получении основных результатов диссертации использовался комплекс современных физико-химических и компьютерных методов: различные</p>

		<p>исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>способы экстракции (перколяция, мацерация, жидкость-жидкостная экстракция); ИК-, УФ-, ЯМР <math>^1\text{H}</math> и <math>^{13}\text{C}</math> (1D и 2D) спектроскопия; масс-спектрометрия; рентгеноструктурный анализ; ВЭЖХ; квантово-химические расчёты; прогнозирование биоактивности по программе PASS и биоскрининг.</p>
		<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Все результаты диссертационной работы обоснованы и подтверждены с использованием экспериментальных исследований и биоскрининга.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены/</u> частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>В диссертационной работе использованы актуальные и достоверные источники, включающие 291 ссылку, в том числе собственные работы автора, на основании которых обоснованы основные положения исследования.</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны/не</u> достаточны для литературного обзора</p>	<p>Используемые источники позволяют всесторонне охватить и проанализировать отечественную и зарубежную литературу по теме исследования.</p>
9.	Принцип ценности практической	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Оригинальная стратегия исследования, применённая соискателем и основанная на совместном использовании методов квантовой химии и математического прогнозирования биоактивности для разработки подходов к направленному синтезу новых водорастворимых производных полиоксистероидов с последующим биоскринингом, вносит весомый вклад в решение ряда фундаментальных вопросов современной биоорганической и фармацевтической химии.</p>

		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Водорастворимые нано- и инкапсулированные лекарственные формы на основе полиоксистероидов и промышленно доступных циклодекстринов, разработанные соискателем, предназначены для применения в фармацевтической промышленности в качестве субстанций и препаратов с заданными свойствами. Практическую готовность разработок подтверждают лабораторный технологический регламент, протокол испытаний растворимости исходного соединения и его производных, а также акты испытаний противовоспалительной активности.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, являются новыми и обладают значительным потенциалом для практического применения в фармацевтической промышленности Республики Казахстан, а также в области фармакологии.</p>
10.	Качество написания и оформления	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) <u>высокое</u>; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое</p>	<p>Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне и отличается высоким качеством академического письма: материал изложен логично, последовательно и с соблюдением научного стиля.</p>
11.	Замечания к диссертации	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Чем обусловлен выбор температур экстрагирования 20, 80 и 105 °С, если известно, что при нагревании выше 60°С биологически активные соединения могут подвергаться структурным изменениям?</li> <li>2. По каким причинам при проведении синтеза в качестве модулирующих агентов были использованы исключительно циклодекстрины, и какие преимущества они имеют по сравнению с другими потенциальными модифицирующими системами?</li> <li>3. На сколько целесообразно применение виртуального биоскрининга в программе PASS?</li> <li>4. Какие научные предпосылки и критерии лежали в основе выбора растений <i>Serratula coronata</i> L., <i>Silene cretacea</i> Fisch., <i>Silene fruticulosa</i> (Pall.) Schischk., <i>Acanthophyllum gypsophiloides</i> Regel и <i>Silene brahuica</i> Boiss. для выделения и исследования целевых</li> </ol>	

		<p>веществ?</p> <p>5. Проведена ли оценка территориального распространения и запасов исследуемых растений с целью определения перспектив их практического использования в качестве источников биологически активных соединений?</p>
12.	<p>Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)</p>	<p>Общее количество статей по теме диссертации составляет 9 работ, включая 5 статей в научных изданиях, рекомендованных КОКСНВО МНВО РК, и 4 статьи в международных рецензируемых изданиях, индексируемых в базе Scopus. Кроме того, представлены 11 тезисов на республиканских и международных конференциях. Научный уровень публикаций докторанта по теме исследования оценивается как высокий.</p>
13.	<p>Решение официального рецензента (согласно пункту 4.10 Положения о диссертационном совете Карагандинского национального исследовательского университета имени академика Е.А. Букетова)</p>	<p>Диссертационная работа Темиргазиева Бахтияра Сериковича на тему «Фитоэкдистероиды: выделение, идентификация и синтез новых биологически активных соединений», представленная на соискание степени доктора философии (PhD), полностью соответствует требованиям пункта 4.10 Положения о диссертационном совете Карагандинского национального исследовательского университета имени академика Е.А. Букетова по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также объему проведенных экспериментальных исследований.</p> <p>В связи с этим официальный рецензент считает целесообразным рекомендовать присуждение Темиргазиеву Бахтияру Сериковичу степени доктора философии (PhD) по специальности «6D060600 – Химия».</p>

**Официальный рецензент:**

Кандидат химических наук, профессор,  
 профессор-исследователь кафедры химии и технологии  
 органических веществ, природных соединений и полимеров  
 НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби»

«15» 06 2026 г.

*Escaliova B.K.*



Ескальева Б.К.

аль-Фараби атындағы ҚазҰУ Ғылыми кадрларды  
 дайындау және аттестаттау басқармасының басшысы

**ЗАВЕРЯЮ**

Научно-технический управления подготовки и аттестации  
 научных кадров КазНУ им. аль-Фараби

*Escaliova B.K.*  
 15 06 2026 ж.г.