

Письменный 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 (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: <u>1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</u> 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	Диссертационная работа выполнена в рамках грантовых проектов, финансируемых из государственного бюджета Республики Казахстан: №1716-ГФ4 «Поиск новых природных источников и разработка способа получения субстанции стероидных препаратов» (2015–2017 гг.) и AP05133718 «Синтез, строение и биологическая активность новых водорастворимых производных полиоксистероидов» (2018–2020 гг.). Тематика исследования соответствует приоритетным направлениям развития химической науки, фармацевтической химии, рационального использования природных ресурсов и создания новых биологически активных соединений для медицины и фармацевтики.
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не вносит</u> существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта/не раскрыта</u> .	Диссертационная работа вносит существенный вклад в развитие химии природных соединений, биоорганической и супрамолекулярной химии. В работе проведены комплексные исследования по выделению и идентификации фитоэкдистероидов из растительного сырья флоры Казахстана, оптимизированы методы получения биологически активных веществ, разработаны подходы к их направленной химической модификации и созданию новых супрамолекулярных комплексов

			<p>с циклодекстринами. Особую научную значимость представляют результаты по установлению строения новых комплексов включения современными физико-химическими методами, а также выявлению их улучшенных физико-химических и биологических свойств. Полученные результаты расширяют современные представления о химии фитоэйдстероидов и создают научную основу для разработки новых фармацевтических субстанций с повышенной биодоступностью и биологической активностью. Важность выполненного исследования убедительно раскрыта автором и подтверждается как фундаментальным, так и прикладным характером полученных результатов.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>высокий</u>; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет. 	<p>Представленная диссертационная работа свидетельствует о высоком уровне самостоятельности автора при постановке научных задач, выборе направлений исследований, проведении экспериментальных работ и интерпретации полученных результатов. Докторантом выполнен значительный объем фитохимических исследований, осуществлены выделение и идентификация природных соединений, проведены синтетические эксперименты, квантово-химические расчеты, исследование супрамолекулярных комплексов современными физико-химическими методами, а также анализ и обобщение полученных данных. Личный вклад автора заключается в анализе научной литературы, выполнении экспериментальных исследований, обработке результатов и формулировании основных научных</p>

			положений и выводов диссертации. Полученные результаты характеризуются целостностью, логической завершенностью и свидетельствуют о сформированности докторанта как самостоятельного исследователя.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>обоснована</u> ; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность диссертационного исследования обоснована на высоком научном и практическом уровне. Автором показана необходимость поиска новых природных источников фитоэкдистероидов, разработки эффективных методов их выделения, повышения водорастворимости и биодоступности посредством супрамолекулярной модификации, а также создания новых биологически активных соединений на их основе. Рассматриваемая проблема соответствует современным тенденциям развития химии природных соединений и фармацевтической химии.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u> ; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертации в полной мере соответствует заявленной теме исследования. Все разделы посвящены вопросам выделения, идентификации, химической модификации фитоэкдистероидов, изучению их строения, физико-химических свойств и биологической активности. Полученные результаты непосредственно направлены на решение поставленных научных задач.
		4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Сформулированные цель и задачи исследования логично вытекают из темы диссертации и полностью соответствуют ее содержанию. Все поставленные задачи последовательно решены в ходе выполнения работы, что позволило достичь заявленной цели исследования.

		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: <u>1) полностью взаимосвязаны;</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Диссертация имеет четкую структуру и внутреннюю логическую последовательность. Литературный обзор служит теоретической основой исследования, результаты выделения и идентификации природных соединений являются базой для их последующей химической модификации, а изучение физико-химических и биологических свойств логично завершает исследование. Все разделы взаимосвязаны между собой и направлены на решение единой научной проблемы.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: <u>1) критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.</p>	<p>Автором проведен анализ отечественных и зарубежных литературных данных по химии фитоэкдистероидов, методам их выделения, химической модификации и супрамолекулярного комплексообразования. Предложенные подходы аргументированы результатами собственных исследований и сопоставлены с известными литературными данными. Это позволило обоснованно оценить научную новизну и преимущества полученных результатов относительно ранее известных решений.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми? <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Научные результаты диссертационной работы обладают высокой степенью новизны. Автором впервые выделен и идентифицирован ряд биологически активных соединений из исследуемых растительных объектов, разработаны подходы к направленной химической модификации фитоэкдистероидов, синтезированы новые супрамолекулярные комплексы включения с циклодекстринами, установлены особенности их строения и биологических свойств. Полученные результаты существенно расширяют</p>

			существующие представления о химии фитостероидов и супрамолекулярных систем на их основе.
		<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 диссертации являются логическим обобщением впервые полученных экспериментальных данных и отражают новые научные результаты, касающиеся выделения, структурной идентификации, супрамолекулярной модификации фитостероидов и изучения их биологической активности. Представленные выводы обладают научной новизной и имеют как фундаментальное, так и прикладное значение.</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>В работе предложены новые научно обоснованные решения, связанные с оптимизацией процессов выделения фитостероидов из растительного сырья, созданием новых супрамолекулярных комплексов включения и повышением растворимости биологически активных веществ. Полученные результаты имеют перспективы практического применения при разработке фармацевтических субстанций и лекарственных форм нового поколения, что подтверждает их научную и технологическую новизну.</p>

6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы <u>основаны</u>/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p>	<p>Основные выводы диссертационной работы основаны на значительном объеме экспериментальных данных и подтверждены современными физико-химическими и биологическими методами исследования. Выделение и идентификация природных соединений подтверждены спектральными методами анализа, результаты оптимизации процесса экстракции основаны на воспроизводимых экспериментальных данных и статистической обработке результатов. Структура синтезированных супрамолекулярных комплексов надежно доказана методами двумерной ЯМР-спектроскопии (TOCSY, ROESY, HMQC, HMBC), а данные виртуального биоскрининга подтверждены экспериментальными исследованиями биологической активности <i>in vivo</i>. Это позволяет считать основные положения и выводы диссертации полностью обоснованными и достоверными.</p>
----	---------------------------------	---	---

7.	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>1. Положение – 1 Из растений природной флоры Казахстана и интродуцированного на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия» (<i>Serratula coronata</i> L.) выделено и идентифицировано 4 фитоэкдистероида и 1 циклический полиол - D-пинитол: 20-гидроксиэкдизон (экдистерон) из <i>Serratula coronata</i> L., 2- дезоксиэкдизон из <i>Silene cretaceae</i> Fisch., 2-дезокси-20-гидроксиэкдизон из <i>Silene fruticulosa</i> (Pall) Schischk., 3-эпи-2-дезоксиэкдизон из <i>Acanthophyllum gypsophiloides</i> Regel. и D-пинитол из <i>Silene brahuica</i> Boiss. Несмотря на некоторые технологические и препаративные сложности (низкие выходы экдистероидов в растениях), с целью достоверности и воспроизводимости результатов, все эксперименты по их экстракции хроматографическому выделению и синтезам на их основе проведены троекратно и статистически обработаны.</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да;</p>	<p>1. Положение – 1 Из растений природной флоры Казахстана и интродуцированного на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия» (<i>Serratula coronata</i> L.) выделено и идентифицировано 4 фитоэкдистероида и 1 циклический полиол - D-пинитол: 20-гидроксиэкдизон (экдистерон) из <i>Serratula coronata</i> L., 2- дезоксиэкдизон из <i>Silene cretaceae</i> Fisch., 2-дезокси-20-гидроксиэкдизон из <i>Silene fruticulosa</i> (Pall) Schischk., 3-эпи-2-дезоксиэкдизон из <i>Acanthophyllum gypsophiloides</i> Regel. и D-пинитол из <i>Silene brahuica</i> Boiss. Несмотря на некоторые технологические и препаративные сложности (низкие выходы экдистероидов в растениях), с целью достоверности и воспроизводимости результатов, все эксперименты по их экстракции хроматографическому выделению и синтезам на их основе проведены троекратно и статистически обработаны.</p> <p>7.1 Доказано Подтверждено ЯМР, ИК, РСА и хроматографическими методами.</p> <p>7.2 Нет Требовало фитохимических исследований и</p>
----	--	--	---

		<p>2) <u>нет</u>;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) <u>широкий</u>;</p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p> <p>2. Положение - 2 Оптимальные условия выделения экидистерона – мажорного фитоэкидистероида <i>Serratula coronata</i> L., при температуре 80°C и продолжительности экстрагирования 3 часа, в фазе вегетации растения, составляет 2,9%, что</p>	<p>структурной идентификации.</p> <p>7.3 Да Получены новые данные по составу исследованных растений.</p> <p>7.4 Широкий Представляет интерес для фитохимии и химии природных соединений.</p> <p>7.5 Да Результаты положения опубликованы в статьях: 1. Supramolecular Complexes of 3-Epi-2-deoxyecdysone with Cyclodextrins and Their AntiInflammatory Activity // Russian Journal of General Chemistry. – 2019. – V.89. – №3. – P.424-428 (Наукометрические данные журнала за 2019 год: IF = 0,716, Q4 (WoS), Перцентиль - 33% (Scopus)), 2. Новый перспективный растительный источник D-пинитола, обладающего антидиабетическими свойствами // Химия растительного сырья. – 2016. – №3. – С.79-84.</p> <p>2. Положение - 2 Оптимальные условия выделения экидистерона – мажорного фитоэкидистероида <i>Serratula coronata</i> L., при температуре 80°C и продолжительности экстрагирования 3 часа, в</p>
--	--	---	--

		<p>доказывает о высокой эффективности использования растительного сырья, как основного промышленно-значимого источника вышеуказанной субстанции.</p> <p>7.1 Доказано ли положение? <u>1) доказано;</u> 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; <u>2) нет;</u> 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым? <u>1) да;</u> 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; <u>3) широкий;</u> 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? <u>1) да;</u> 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить</p>	<p>фазе вегетации растения, составляет 2,9%, что доказывает о высокой эффективности использования растительного сырья, как основного промышленно-значимого источника вышеуказанной субстанции.</p> <p>7.1 Доказано Оптимальные параметры установлены экспериментально и подтверждены ВЭЖХ-анализом.</p> <p>7.2 Нет Требовало сравнительного изучения условий экстракции и фаз вегетации растения.</p> <p>7.3 Да Получены новые данные по технологии выделения экидистерона из <i>Serratula coronata</i>.</p> <p>7.4 Широкий Может использоваться в фитохимии, фармацевтической химии и технологии получения субстанций.</p> <p>7.5 Да Результаты положения опубликованы в статье: 1. Optimization of the technology for obtaining ecdysterone from <i>Serratula coronata</i> L. by</p>
--	--	--	--

	<p>доказанность положения в статье невозможно.</p> <p>3. Положение – 3 С целью предварительного прогнозирования биологической активности, пространственного строения и реакционной способности выделенных основных фитоэкдистероидов 20-гидроксиэкдизона (20E), 2-дезоксизона (2-ДЕ) и 2- дезокси-20-гидроксиэкдизона (2-ДЕ-20E) для их дальнейшего использования в качестве технологически доступных синтонов были использованы 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.</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить</p>	<p>varying the extraction methods and growth phases // Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series. – 2018. – №2(90). – P.45-50 (WoS, Scopus).</p> <p>3. Положение – 3 С целью предварительного прогнозирования биологической активности, пространственного строения и реакционной способности выделенных основных фитоэкдистероидов 20-гидроксиэкдизона (20E), 2-дезоксизона (2-ДЕ) и 2- дезокси-20-гидроксиэкдизона (2-ДЕ-20E) для их дальнейшего использования в качестве технологически доступных синтонов были использованы 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.</p> <p>7.1 Доказано Проведены PASS-прогнозирование и квантово-химические расчеты DFT, результаты использованы при выборе направлений модификации.</p> <p>7.2 Нет Требует применения современных вычислительных методов и анализа электронной структуры молекул.</p>
--	--	---

	<p>тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) <u>широкий</u>;</p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p> <p>4. Положение – 4</p> <p>Разработанная стратегия целенаправленного модифицирования фитоэкдистероидов 20Е, 2-ДЕ, 2ДЕ-20Е, предварительно модифицированного производного 20Е – 2,3,22-триацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9 (Н) – холест – 7 – ен – 6 - она и редкого эписмера 3-эпи-2-дезоксизекдизона (3Е-2ДЕ) и полигидрокси - структурно схожего циклического полиола D-пинитола с α-, β-, γ-, 2-гидроксипропил-β-циклодекстринами (2-ГП-β-ЦД) и динатриевой солью глицирризиновой кислоты (Na₂GA) привела к синтезу 20 новых</p>	<p>7.3 Да</p> <p>Предложен подход к направленной модификации фитоэкдистероидов на основе PASS и DFT-моделирования.</p> <p>7.4 Широкий</p> <p>Может применяться при дизайне и прогнозировании свойств различных биологически активных природных соединений.</p> <p>7.5 Да</p> <p>Результаты положения опубликованы в статье 1. 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).</p> <p>4. Положение – 4</p> <p>Разработанная стратегия целенаправленного модифицирования фитоэкдистероидов 20Е, 2-ДЕ, 2ДЕ-20Е, предварительно модифицированного производного 20Е – 2,3,22-триацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9 (Н) – холест – 7 – ен – 6 - она и редкого эписмера 3-эпи-2-дезоксизекдизона (3Е-2ДЕ) и полигидрокси - структурно схожего циклического полиола D-пинитола с α-, β-, γ-, 2-гидроксипропил-β-циклодекстринами (2-ГП-β-ЦД) и динатриевой солью глицирризиновой кислоты (Na₂GA) привела к синтезу 20 новых</p>
--	--	--

		<p>супрамолекулярных комплексов. Тонкие строения всех полученных комплексов включения (КВ) в различных стехиометрических соотношениях: 3 КВ 20Е с α-, γ- и 2-ГП-β-ЦД, а также 2 КВ с β-ЦД соотношениях 1:1 (20Е-β-ЦД) и 1:2 (20Е-βЦД) соответственно; 3 внутривещных КВ 2-ДЕ с α-, β- и γ-ЦД в соотношениях 1:1; 2 КВ 2ДЕ-20Е с β-ЦД в соотношениях 1:1 и 1:2; 1 внутривещной комплекс состава 1:1 с охватом бокового алифатического хвоста 3Е-2-ДЕ с β-ЦД и 1 комплекса с внешним взаимодействием, с γ-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-β-ЦД получен 1 комплекс со внешними структурными особенностями состава 1:2; 1 комплекс 3- ацетокси производного 20Е с β-ЦД состава 1:1, 4 КВ D-пинитола с α-, β-, γ- и 2-ГП-β-ЦД в соотношениях 1:1; 2 механокомпозитов 20Е с 2-ГП-β-ЦД и Na₂GA состава 1:10 подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР ¹H – ¹³C TOCSY, ¹H – ¹H ROESY, ¹H – ¹³C HMQC и ¹H – ¹³C HMBSC.</p> <p>7.1 Доказано ли положение? <u>1) доказано;</u> 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано;</p>	<p>супрамолекулярных комплексов. Тонкие строения всех полученных комплексов включения (КВ) в различных стехиометрических соотношениях: 3 КВ 20Е с α-, γ- и 2-ГП-β-ЦД, а также 2 КВ с β-ЦД соотношениях 1:1 (20Е-β-ЦД) и 1:2 (20Е-βЦД) соответственно; 3 внутривещных КВ 2-ДЕ с α-, β- и γ-ЦД в соотношениях 1:1; 2 КВ 2ДЕ-20Е с β-ЦД в соотношениях 1:1 и 1:2; 1 внутривещной комплекс состава 1:1 с охватом бокового алифатического хвоста 3Е-2-ДЕ с β-ЦД и 1 комплекса с внешним взаимодействием, с γ-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-β-ЦД получен 1 комплекс со внешними структурными особенностями состава 1:2; 1 комплекс 3- ацетокси производного 20Е с β-ЦД состава 1:1, 4 КВ D-пинитола с α-, β-, γ- и 2- ГП-β-ЦД в соотношениях 1:1; 2 механокомпозитов 20Е с 2-ГП-β-ЦД и Na₂GA состава 1:10 подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР ¹H – ¹³C TOCSY, ¹H – ¹H ROESY, ¹H – ¹³C HMQC и ¹H – ¹³C HMBSC.</p> <p>7.1 Доказано Строение комплексов подтверждено методами TOCSY, ROESY, HMQC и HMBSC.</p>
--	--	---	--

	<p>5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да; <u>2) нет;</u></p> <p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p><u>1) да;</u> 2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий; 2) средний; <u>3) широкий;</u></p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p><u>1) да;</u> 2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>7.2 Нет Синтез и структурное доказательство 20 новых комплексов является сложной научной задачей.</p> <p>7.3 Да Впервые синтезированы и охарактеризованы новые супрамолекулярные комплексы фитоэкдистероидов.</p> <p>7.4 Широкий Результаты представляют интерес для супрамолекулярной химии, фармацевтики и химии природных соединений.</p> <p>7.5 Да Результаты по положению опубликованы в статьях:</p> <p>1. Bioavailability and structural study of 20-hydroxyecdysone complexes with cyclodextrins // Steroids. – 2019. – V.147. – P.37-41 (Научометрические данные журнала за 2019 год: IF=1,948, Q4 (WoS), Перцентиль - 56% (Scopus));</p> <p>2. Obtaining and investigation of supramolecular inclusion complex of 2-deoxy-20- hydroxyecdysone with γ-cyclodextrin by NMR-spectroscopy method // Chemical Journal of Kazakhstan. – 2018. – №2(62). – P.36-44 (КОКСОН);</p> <p>3. Supramolecular Self-assembly of Dpinitol with cyclodextrines // Chemical Journal of Kazakhstan. –</p>
--	--	--

		<p>5. Положение – 5 Проведение виртуального биоскрининга по программе PASS и экспериментального <i>in vivo</i> биоскрининга позволяют выявить, что супрамолекулярный комплекс 3-эпи-2-дезоксизекдизона с β-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 α-, β-, γ-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; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u>;</p>	<p>2018. – №3(63). – P.202-207 (КОКСОН); 4. 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 (WoS, Scopus).</p> <p>5. Положение – 5 Проведение виртуального биоскрининга по программе PASS и экспериментального <i>in vivo</i> биоскрининга позволяют выявить, что супрамолекулярный комплекс 3-эпи-2-дезоксизекдизона с β-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 α-, β-, γ-циклодекстринами в данной дозе обладают данным видом активности, сопоставимой с действием препарата сравнения.</p> <p>7.1 Доказано Подтверждено результатами PASS-прогнозирования и экспериментальных исследований <i>in vivo</i>.</p> <p>7.2 Нет Биологическая активность новых супрамолекулярных комплексов не может быть</p>
--	--	--	---

		<p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p><u>1) да;</u></p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p><u>3) широкий;</u></p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p><u>1) да;</u></p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>предсказана без экспериментальной проверки.</p> <p>7.3 Да</p> <p>Впервые установлена высокая противовоспалительная активность ряда синтезированных комплексов.</p> <p>7.4 Широкий</p> <p>Результаты перспективны для фармацевтики, медицинской химии и разработки фитопрепаратов.</p> <p>7.5 Да</p> <p>1. Результаты положения опубликованы в статьях: «Синтез, ЯМР-спектроскопическое исследование α-, β- и γ-циклодекстриновых комплексов включения 2-дезоксизидизона и их противовоспалительная активность // Макрогетероциклы. – 2020. – Выпуск 13(3). – С.292-297. (Наукометрические данные журнала за 2020 год: IF = 1,2, Q4 (WoS), Перцентиль – 26% (Scopus));</p> <p>2. Supramolecular Complex of 20-Hydroxyecdysone-3-acetate with β-Cyclodextrin and its Biological Activity // Russian Journal of General Chemistry. – 2020. – V.90. – №12. – P.2258- 2263 (Наукометрические данные журнала за 2020 год: IF=0,868, Q4 (WoS), Перцентиль – 32% (Scopus)).</p>
--	--	--	--

8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: <u>1) да;</u> 2) нет.	Методология исследования является обоснованной и подробно описана. Для решения поставленных задач использован комплекс современных методов фитохимического анализа, органического и супрамолекулярного синтеза, ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ, квантово-химических расчетов DFT, виртуального биоскрининга PASS Online и биологических исследований <i>in vivo</i> , что полностью соответствует цели и задачам диссертационной работы.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: <u>1) да;</u> 2) нет.	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных экспериментальных и вычислительных методов исследования, включая ВЭЖХ, одномерную и двумерную ЯМР-спектроскопию, ИК-спектроскопию, рентгеноструктурный анализ, виртуальный биоскрининг PASS Online, квантово-химические расчеты DFT/B3LYP и статистическую обработку данных с применением специализированного программного обеспечения.
		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): <u>1) да;</u> 2) нет.	Теоретические предположения, полученные на основе виртуального биоскрининга PASS Online и квантово-химических расчетов DFT/B3LYP, подтверждены результатами направленного синтеза супрамолекулярных комплексов, исследования их строения современными спектральными методами и последующими экспериментальными исследованиями биологической активности <i>in vivo</i> .

		<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично <u>подтверждены</u>/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>Основные научные положения и выводы диссертации подтверждены анализом современных отечественных и зарубежных литературных источников по химии природных соединений, фитостероидам, супрамолекулярной химии и биологической активности природных веществ. Использованная литература является актуальной, профильной и достаточной для обоснования полученных результатов.</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u>/не достаточны для литературного обзора.</p>	<p>Для подготовки литературного обзора автором использован достаточный объем отечественных и зарубежных научных публикаций, охватывающих вопросы химии фитостероидов, методов их выделения и идентификации, супрамолекулярного комплексообразования, а также исследования биологической активности природных соединений. Литературный обзор отражает современное состояние исследуемой проблемы и служит надежной основой для выполнения диссертационной работы.</p>
9	<p>Принцип практической ценности</p>	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: <u>1) да;</u> 2) нет.</p>	<p>Диссертация имеет существенное теоретическое значение, поскольку расширяет современные представления о химии фитостероидов, закономерностях их супрамолекулярного комплексообразования, взаимосвязи структуры и биологической активности, а также о возможностях направленной химической модификации природных полиоксистероидов.</p>

		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: <u>1) да;</u> 2) нет.</p>	<p>Полученные результаты обладают практической значимостью и могут быть использованы при разработке новых водорастворимых форм биологически активных соединений, создании противовоспалительных фитопрепаратов, совершенствовании технологий выделения экистероидов и дальнейших фармацевтических исследованиях.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми: <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Предложенные практические решения основаны на впервые синтезированных супрамолекулярных комплексах фитоэкистероидов, новых подходах к повышению их растворимости и биодоступности, а также на выявленной высокой противовоспалительной активности отдельных комплексов, что подтверждает их новизну и перспективность практического применения.</p>
10.	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма: <u>1) высокое;</u> 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Диссертация написана в научном стиле, имеет логичную структуру, последовательное изложение материала и корректное оформление. Результаты исследования представлены ясно и аргументированно, выводы соответствуют поставленным цели и задачам. Текст работы соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD).</p>
11.	<p>Замечания к диссертации</p>	<p>Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне. Вместе с тем в ходе ознакомления с работой возникли отдельные замечания и вопросы.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Какие из синтезированных супрамолекулярных комплексов, по мнению автора, являются наиболее перспективными для дальнейших доклинических исследований и создания лекарственных форм? 2. Насколько универсальным является предложенный подход супрамолекулярного комплексообразования и может ли он быть распространен на другие классы природных биологически активных соединений? 	

		<p>3. Какие факторы, по мнению автора, оказывают наибольшее влияние на образование комплексов включения различного стехиометрического состава (1:1 и 1:2) с циклодекстринами?</p> <p>4. По отдельным разделам диссертации встречаются стилистические и редакционные неточности, не влияющие на научную ценность и достоверность полученных результатов.</p> <p>Отмеченные замечания и вопросы носят рекомендательный и дискуссионный характер, не затрагивают основных научных результатов, выводов и положений, выносимых на защиту, и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.</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>По теме диссертационного исследования автором опубликован достаточный объем научных работ, отражающих основные результаты исследования. Среди публикаций имеются статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science, а также публикации в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК. Содержание публикаций соответствует теме диссертации, отражает основные научные результаты, положения и выводы исследования. Научный уровень опубликованных работ является высоким и подтверждает апробацию результатов диссертации в международном научном сообществе.</p>
13.	<p>Решение официального рецензента (согласно пункту 4.10 Положения о диссертационном совете Карагандинского университета имени академика Е.А. Букетова)</p>	<p>Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD), а ее автор Темиргазиев Бахтияр Серикович заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по направлению подготовки «6D060600 – Химия».</p>

Официальный рецензент:

доктор философии (PhD),
и.о. доцента кафедры химии
НАО «Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева»



Ташенов Ерболат Ордабекович