

**Письменный отзыв официального рецензента  
на диссертационную работу Темиргазиева Бахтияр Сериковича на тему «Растительные полиоксистероиды. Оптимизация выделения, химическая модификация и биологическая активность» представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D05301 – 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	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) Диссертация выполнена <u>в рамках проекта</u> или целевой программы, финансируемого из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы) 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)	Диссертация выполнена в рамках грантового финансирования по научным и (или) научно-техническим проектам Комитета науки МОН РК по темам: «Поиск новых природных источников и разработка способа получения субстанции стероидных препаратов» на 2015-2017 гг. (№гос.регистрации 0115РК00185) и «Синтез, строение и биологическая активность новых водорастворимых производных полиоксистероидов» на 2018-2022 гг. (№ гос. регистрации 0118РК00011)
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u> / не раскрыта	Важность проведенных автором исследований заключается в том, что их результаты являются определенным вкладом в развитие химии полиоксистероидов и химии координационных соединений, в частности развито новое направление по синтезу фармакологически активных комплексов на

			основе экидистерона и структурно близких ему соединений с комплексообразователями.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> ; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	Уровень самостоятельности написания диссертационной работы высокий.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u> ; 2) Частично обоснована 3) Не обоснована	Актуальность и востребованность данной работы связана с разработкой наукоемких и менее затратных технологии создания новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных лекарственных форм на основе фитоэкидистероидов для развития фармацевтической промышленности Республики Казахстан
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u> 2) частично отражает; 3) не отражает	Содержание диссертационной работы полностью отражает тему диссертации.
		4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	Цель и задачи диссертационной работы полностью соответствуют ее теме.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	Все разделы и положения диссертационной работы логически взаимосвязаны между собой. В диссертации четко прослеживается внутреннее единство всех разделов и их направленность на решение комплекса теоретических и практических задач: поиск новых растительных источников полиоксистероидов – оптимизация и выделение 20-гидроксизидизона и сопутствующих фитоэкидизонов – направленная модификация и биоскрининг полученных производных.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	Полученные в диссертации новые результаты достоверны и подтверждены различными физико-химическими методами. В работе приведен обзор по

		<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>анализу современного состояния исследований по выделению, химической модификации и биологической активности полиоксистероидов и их производных, однако, многие важнейшие аспекты, связанные с разработкой новых фитопрепаратов с заданными свойствами, все еще остаются малоизученными.</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>Научные результаты являются полностью новыми. Диссертантом впервые на основе фитозкдистероидов 20-гидроксиэкдизона, 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизона, 2-дезоксидэкдизона, 3-эпид-2-дезоксидэкдизона, модифицированного синтона – 2,3,22-ацетоксид-14,20,25-тригидрокси-5,9(Н)-холест-7-ен-6-она и структурно-функционально близкого полиола D-пинитола синтезированы новые супрамолекулярные комплексы включения и установлено их тонкое строение методами двумерных корреляции спектров ЯМР <math>^1\text{H}</math>-<math>^1\text{H}</math> TOCSY, <math>^1\text{H}</math> – <math>^1\text{H}</math> ROESY, <math>^1\text{H}</math> – <math>^{13}\text{C}</math> HMQC и <math>^1\text{H}</math> – <math>^{13}\text{C}</math> HMBC</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 новые результаты могут в дальнейшем быть использованы как субстанции для получения новых высокоэффективных водорастворимых фитопрепаратов с повышенной биодоступностью. Установленные пути образования надмолекулярных комплексов включения в разных стехиометрических соотношениях вносят значительный вклад в решение ряда фундаментальных вопросов современной биоорганической и фармацевтической химии.</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 диссертационной работы обоснованы физико-химическими методами, такими как, ИК-, УФ-, ЯМР <math>^1\text{H}</math>, <math>^{13}\text{C}</math> – спектроскопией, рентгеноструктурным и ВЭЖХ анализом.</p>

7.	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>1. <i>Положение-1</i>  <i>Из растений природной флоры Казахстана Silene brahuica Boiss., Silene fruticulosa (Pall) Schischk., Silene cretaceae Fisch., и интродуцированного на коллекционном участке АО «МНПХ «Фитохимия» Serratula coronata L. выделены и идентифицированы полиоксистероиды и полиол: 20-гидроксиэксдизон (эксдистерон), 2-дезоксидизон, 2-дезоксидизон-20-гидроксиэксдизон, 3-эпи-2-дезоксидизон и D-пинитол</i></p> <p>7.1. Доказано ли положение,</p> <p>1) <u>доказано</u>;  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;  2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;  2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;  2) средний;  3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;  2) нет</p>	<p>1. <i>Положение-1</i>  <i>Выделены и идентифицированы полиоксистероиды и полиол: 20-гидроксиэксдизон, 2-дезоксидизон, 2-дезоксидизон-20-гидроксиэксдизон, D-пинитол, и 3-эпи-2-дезоксидизон из надземной части серпухи венценовой (Serratula coronata L.), смолевки меловой (Silene cretaceae Fisch.), смолевки кустарничковой (Silene fruticulosa (Pall) Schischk), смолевки брагуйской (Silene brahuica Boiss.) и колючелистника качимовидного (Acanthophyllum gypsophiloides Regel).</i></p> <p>7.1. Доказано  <i>В диссертации (экспериментальная часть) приведены методы выделения исходных полиоксистероидов и полиола из вышеуказанных растений.</i></p> <p>7.2 Не тривиальное  <i>Способы выделения исходных полиоксистероидов из различных растительных источников и их выходы индивидуальны</i></p> <p>7.3 Новое  <i>Все вышеуказанные полиоксистероиды и полиол D-пинитол выделены из данных растений впервые.</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  <i>Результаты могут найти широкое применение в фармацевтической промышленности, как ее растительная сырьевая база</i></p> <p>7.5 Доказано в статье</p>
----	--	---	--

		<p>2. Положение-2  Оптимальные условия выделения экдистерона – мажорного полиоксистероида <i>Serratula coronata</i> L., при варьировании температуры 20,80, 105°С 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;</p> <p>7.1. Доказано ли положение,  1) <u>доказано</u>;  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;  7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  2) <u>нет</u>  7.3 Является ли новым?  1) <u>да</u>;  2) нет  7.4 Уровень для применения:  1) узкий;</p>	<p>Результаты выделения полиоксистероидов и полиола опубликованы в статьях: «<i>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))</i>», и <i>Новый перспективный растительный источник D-пинитола, обладающего антидиабетическими свойствами // Химия растительного сырья. -2016. -№3. –С.79-84 (IF=РИНЦ 0,685)»</i></p> <p>Положение-2  Оптимизирован метод выделения 20-гидроксиэкдизона (экдистерон)-мажорного компонента надземной части <i>Serratula coronata</i> L. путем подбора эффективных способов экстракции сырья в зависимости от фазы вегетации растения. Установлено, что содержание экдистерона от начала вегетации растения до его плодоношения последовательно снижается, что подтверждается данными ВЭЖХ образцов суммы экстрактивных веществ.</p> <p>Оптимальные условия выделения экдистерона – мажорного полиоксистероида <i>Serratula coronata</i> L., при варьировании температуры 20,80, 105°С 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;</p> <p>7.1. Доказано  Экстракты <i>Serratula coronata</i> L. полученные в ходе использования различных технологических способов</p>
--	--	---	--

		<p>2) средний;  3) <u>широкий</u>  7.5 Доказано ли в статье?  1) <u>да</u>;  2) нет</p>	<p><i>изучались при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии на количественное содержание экдистерона с целью установления максимального выхода целевого компонента в зависимости от фазы вегетации и экстракционного метода.</i></p> <p>7.2 Не тривиальное  <i>Исследование по определению распределения экдистерона в культивируемом растении <i>Serratula coronata</i> L. проведено на различных фазах развития: вегетация, начало бутонизации, бутонизация, начало цветения, цветение, начало плодоношения, плодоношение, начало отмирания и отмирание.</i></p> <p>7.3 Новое  <i>Результаты количественного анализа содержания экдистерона в зависимости от методов извлечения и от видов и концентрации экстрагента в исследованном таксоне <i>Serratula coronata</i> L. представлены в диссертации впервые.</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  <i>Основываясь на представленных результатах диссертации, для получения экдистерона – субстанции многих актопротекторных фитопрепаратов и ценного рабочего стандартного образца следует рекомендовать заготовку надземной биомассы <i>Serratula coronata</i> L. на коллекционном участке лекарственных растений АО «МНПХ «Фитохимия» и других производителей фитопрепаратов.</i></p> <p>7.5 Доказано в статье  <i>Результаты по оптимальным условиям выделения экдистерона из <i>Serratula coronata</i> L. опубликованы в статье «Optimization of the technology for obtaining</i></p>
--	--	---	--

		<p>3. Положение-3  Для исследования реакционной способности выделенных основных полиоксистероидов 20-гидроксиэкдизона, 2-дезоксидизона и 2-дезоксидизона для их дальнейшего использования в качестве технологически доступных синтонов был применен квантово-химические расчеты теории 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;</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><i>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 (WoS) »</i></p> <p><i>Положение-3  Квантово-химическим методом функционала плотности DFT/B3LYP/6-31G рассчитаны геометрические, энергетические и электронные параметры 2-дезоксидизона. Выполнен сравнительный анализ физико-химических свойств молекул 2-дезоксидизона, 2-дезоксидизона и экдистерона – синтонов для региоселективных модификации.</i></p> <p><i>7.1. Доказано  В диссертационной работе для определения реакционной способности полиоксистероидов впервые применен полуэмпирический метод функционала плотности DFT/B3LYP</i></p> <p><i>7.2 Не тривиальное  На основе полученных результатов, в частности, данных по впервые примененному методу функционала плотности для полиоксистероидов можно сделать вывод, что увеличение числа ОН-групп должно отразиться на реакционной способности и физических свойствах молекул.</i></p> <p><i>7.3 Новое  В диссертационной работе приведены теоретические параметры, впервые рассчитанные для структур 20-гидроксиэкдизона, 2-дезоксидизона и 2-дезоксидизона методом DFT/B3LYP, в частности,</i></p>
--	--	--	--

		<p>4. Положение-4  Разработанная стратегия целенаправленного модифицирования молекул с применением современных методов квантовой химии и математического моделирования биоактивности с проведением взаимодействия 20-гидроксиэкдизона, 2-дезоксидизона, 3-эпи-2-дезоксидизона, 2-дезоксидизона, модифицированного синтона 2,3,22-триацетокси</p>	<p>полная энергия, константы вращения и дипольные моменты.</p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  Полученные результаты, в частности, данные по реакционной способности полиоксистероидов, представляют интерес для выделения из растений технологически доступных экдистероидов, а также указывают на целесообразность их использования в качестве реакционноспособных синтонов и проведения направленных химических модификаций с их участием.</p> <p>7.5 Доказано в статье  Результаты по квантово-химическим DFT-подходу к изучению синтонов – 2-дезоксидизона, 2-дезоксидистерона и экдистерона опубликованы 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) »</p> <p>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 полиоксистероидов и направленного изменения биологической активности синтезированных композитов.  - Впервые взаимодействием 20-гидроксиэкдизона (2β,3β,5β,22R,) -2,3,14,20,22,25-гексагидрокси-5β(H)-</p>
--	--	--	---

		<p>производного эрдистерона и D-пинитола с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>-, 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстринами и динатриевой солью глицирризиновой кислоты приводит к синтезу 18 новых супрамолекулярных водорастворимых комплексов в различных стехиометрических соотношениях, тонкие строения которых подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> TOCSY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^1\text{H}</math> ROESY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMQC, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMBC;</p> <p>7.1. Доказано ли положение,  1) <u>доказано</u>;  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;  7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  2) <u>нет</u>  7.3 Является ли новым?  1) <u>да</u>;  2) нет  7.4 Уровень для применения:  1) узкий;  2) средний;  3) <u>широкий</u>  7.5 Доказано ли в статье?  1) <u>да</u>;  2) нет</p>	<p>холест-7-ен-6-он) с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>- и <math>\gamma</math>-циклодекстринами синтезированы новые супрамолекулярные инкапсулированные водорастворимые комплексы включения. По данным ЯМР-спектроскопии синтезированных комплексов определено, что эрдистерон взаимодействует с циклодекстрином с образованием надмолекулярных комплексов включения стехиометрического состава 1:1 или 1:2. Установлено, что инкапсулированный комплекс эрдистерона с <math>\beta</math>-циклодекстрином проявляет в 100 раз более высокую растворимость в воде, чем исходное соединение.</p> <p>- На основе 3-эпи-2-дезоксизидизона, синтезированы 4 новых супрамолекулярных комплекса включения. Методом ЯМР-спектроскопии показано, что его супрамолекулярное комплексообразование с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>- и 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстринами сопровождается образованием новых смешанных супракомплексов состава, включающего 3 молекулы стероида на 4 молекулы <math>\alpha</math>- или <math>\beta</math>-циклодекстринов, а также 4 молекулы стероида на 5 молекул 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстрина, а с <math>\gamma</math>-циклодекстрином состава 1:1.</p> <p>- Впервые на основе 2-дезоксизидизона выделенного из смолевки кустарничковой, и 2-дезоксизидизона (3<math>\beta</math>, 14<math>\alpha</math>, 22R, 25-тетрагидрокси - 5<math>\beta</math> (H)-холест-7-ен-6-он) с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>- и 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстринами синтезированы 4 новых водорастворимых инкапсулированных комплексов включения различного стехиометрического состава. Тонкие структуры новых водорастворимых комплексов фитозидистероидов полностью подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> TOCSY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^1\text{H}</math> ROESY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMQC, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMBC.</p> <p>- Впервые на основе синтезированного синтона 2,3,22-триацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9(H)-холест-7-ен-6-она получен новый супрамолекулярный</p>
--	--	---	---

			<p>комплекс с <math>\beta</math>-циклодекстрином. Пространственное строение нового синтона установлено по данным рентгеноструктурного анализа.</p> <p>- Впервые на основе 20-гидроксиэкдизона синтезированы комплексы с 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстрином и динатриевой солью глицирризиновой кислоты, составы и структуры которых установлены по данным спектров ЯМР в дейтерированной воде. Установлено, что супрамолекулярный комплекс экидистерона с 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстрином проявляет 3-х кратную улучшенную растворимость в воде, чем исходное соединение.</p> <p>- Впервые путем супрамолекулярного взаимодействия антидиабетического и гипогликемического D-пинитола (1S, 2S, 5R)-6-метоксициклогексан-1,2,3,4,5-пентол) с циклодекстринами синтезированы водорастворимые смешанные комплексы состава 1:1, структуры которых установлены по данным ЯМР <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> (HSQC, COSY, NOESY)-спектроскопии.</p> <p>- При изучении гидрофильности супрамолекулярного композита 20-гидроксиэкдизона с динатриевой солью глицирризиновой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии растворимость в воде изучаемого комплекса в 2,5 раза превысило по сравнению с 20E+<math>\beta</math>-ЦД, в случае 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстрином результат экспериментов показывает 3-х кратную улучшенную растворимость 20E в комплексе с 2-HP-<math>\beta</math>-CD в сравнении с 20E+<math>\beta</math>-ЦД соответственно.</p> <p>7.1 Доказано Тонкие строения всех синтезированных супрамолекулярных комплексов включения на основе вышеуказанных полиоксистероидов доказаны данными</p>
--	--	--	---

			<p>двумерных корреляций спектров ЯМР <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> TOCSY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^1\text{H}</math> ROESY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMQC, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMBC и ЯМР- <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> (HSQC, COSY, NOESY) спектроскопии.</p> <p>7.2 Не тривиальное  <i>В диссертации впервые применена новая исследовательская стратегия, основанная на комплексном использовании современных методов квантовой химии и математического прогнозирования биоактивности для разработки методов направленного синтеза новых водорастворимых производных полиоксистероидов.</i></p> <p>7.3 Новое  <i>Следует отметить, что работы по получению супрамолекулярных водорастворимых комплексов на основе полиоксистероидов за рубежом и в Казахстане ранее не проводилось.</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  <i>Методики получения водорастворимых супрамолекулярных инкапсулированных ансамблей на основе растительных полиоксистероидов будут применяться в Карагандинском фармацевтическом заводе и будут представлены в международные банки стандартных образцов лекарственных веществ «Phyto Lab GmbH &amp; Co. KG» (Германия), «LGC Ltd» (Польша), «Sigma Aldrich» (США), «Chroma Dex» (США), «Inter Bio Screen Ltd» (Россия)</i></p> <p>7.5 Доказано в статье  <i>Результаты по синтезу новых супрамолекулярных комплексов включения на основе полиоксистероидов опубликованы в статьях: «Bioavailability and structural study of 20-hydroxycyclohexenone complexes with cyclodextrins //</i></p>
--	--	--	---

		<p><i>Положение-5</i></p> <p><i>Проведение виртуального биоскрининга по программе PASS и экспериментального 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.</i></p>	<p><i>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 γ-cyclodextrin by NMR-spectroscopy method // Chemical Journal of Kazakhstan. -2018. -№2(62). –P.36-44 (KOKCOH), Supramolecular Self-assembly of D-pinitol with cyclodextrines // Chemical Journal of Kazakhstan. -2018. -№3(63). –P.202-207 (KOKCOH), 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)»</i></p> <p><i>Положение-5</i></p> <p><i>По результатам биологического скрининга синтезированных образцов определено, что комплекс экдистерона с γ-циклодекстрином обладает выраженной антирадикальной активностью, сравнимую с эффектом бутилгидроксианизола (БНА). А комплекс 3-эпи-2-дезоксизекдизона с β-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 α-, β- и γ-циклодекстринами в данной дозе обладают достоверной противовоспалительной активностью, сопоставимой с действием препарата сравнения.</i></p> <p><i>7.1 Доказано</i>  <i>В диссертационной работе имеются акты испытаний на противовоспалительную активность (Приложение В), а также акт изучения антиоксидантной и</i></p>
--	--	---	---

		<p>7.1. Доказано ли положение,  1) <u>доказано</u>;  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;  7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  2) <u>нет</u>  7.3 Является ли новым?  1) <u>да</u>;  2) нет  7.4 Уровень для применения:  1) узкий;  2) средний;  3) <u>широкий</u>  7.5 Доказано ли в статье?  1) <u>да</u>;  2) нет</p>	<p><i>антирадикальной активности комплексов эдистерона (приложение Г)</i></p> <p>7.2 Не тривиальное  <i>Противовоспалительное действие комплексов включения эдистерона, 2-дезоксидизона, 3-эпи-2-дезоксидизона с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>- и 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстринами проведены на модели острой экссудативной реакции <i>in vivo</i>, а антиоксидантная активность комплексов включения эдистерона с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>-циклодекстринами в условиях <i>in vitro</i></i></p> <p>7.3 Новое  <i>Полученные на основе виртуального биоскрининга по программе PASS и экспериментального биоскрининга результаты являются полностью новыми.</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  <i>Полученные в результате проведенного биоскрининга данные позволят расширить ряд, используемых водорастворимых субстанций и получить новые потенциально эффективные противовоспалительные фитопрепараты с избирательным и пролонгированным действием.</i></p> <p>7.5 Доказано в статье  <i>Результаты по проведению биологических испытаний опубликованы в статьях: «Синтез, ЯМР-спектроскопическое исследование <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>- и <math>\gamma</math>-циклодекстриновых комплексов включения 2-дезоксидизона и их противовоспалительная активность // Макрогетероциклы. -2020. –Выпуск 13(3). –С.292-297. (IF=1,2 JCR 2021, Q4 (WoS) 26% (Scopus)), <i>Supramolecular Complex of 20-Hydroxyecdysone-3-acetate with <math>\beta</math>-Cyclodextrin and its Biological Activity // Russian</i></i></p>
--	--	---	--

			<i>Journal of General Chemistry. -2020. –V.90. -№12. –P.2258-2263 (IF=0,868, Q3 (WoS), 31% (Scopus))»</i>
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников представляемой информации	8.1 Выбор методологии – обоснован или методология достаточно подробно описана 1) <u>да</u> ; 2) нет	Для получения научных результатов диссертационной работы используются современные методы исследования. Методы выделения, хроматографического разделения полиоксистероидов и получения супрамолекулярных комплексов достаточно подробно описаны в экспериментальной части диссертации.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да</u> ; 2) нет	При получении основных результатов диссертационной работы использованы различные физико-химические методы исследования, компьютерные технологии и методы виртуального и экспериментального биоскрининга такие как, ИК-, УФ-, ЯМР <sup>1</sup> H и <sup>13</sup> C (COSY, TOCSY, ROESY, HMQC и HMBC) спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный и ВЭЖХ анализ, квантово-химические расчеты, PASS прогнозирования биологической активности, биоскрининг полученных производных.
		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): 1) <u>да</u> ; 2) нет	Все результаты диссертационной работы доказаны и подтверждены на основе экспериментальных исследований и биоскрининга
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	В диссертационной работе приведены ссылки на актуальные и достоверные источники, включающего 288 работ, в том числе своих, на основе которых обоснованы основные утверждения.

		8.5 <u>Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора</u>	Использованные в диссертационной работе источники достаточны для обзора и анализа отечественной и зарубежной литературы по данной теме.
9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Развитие химии полиоксистероидов и химии координационных соединений, в частности, новое направление по синтезу фармакологически активных комплексов на основе экидистерона, экидистероидов и функционально и структурно близких им соединений с различными комплексообразователями вносят значительный вклад в решение ряда общетеоретических вопросов современной биоорганической и фармацевтической химии.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Диссертантом разработан лабораторный технологический регламент комплексного безотходного способа получения практически ценных экидистероидов и флавоноидов из растения <i>Serratula coronata</i> L., а также впервые разработанные водорастворимые инкапсулированные формы на основе фитоэкидистероидов и ряда практически доступных циклодекстринов будут использованы в фармацевтическом производстве в качестве субстанции и лекарственных форм с заданными свойствами. Впервые синтезированный водорастворимый комплекс включения 3-эпи-2-дезоксизидозона с $\beta$ -циклодекстрином может рассматриваться в качестве потенциального противовоспалительного средства.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Полученные в рамках диссертационной работы результаты являются новыми и могут найти широкое применение в фармацевтической промышленности Республики Казахстан и фармакологии.
10.	Качество написания и	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u> ;	Качество академического письма достаточно высокое, полученные результаты изложены в сжатой и

	оформления	2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое	аргументированной форме.  По диссертационной работе имеются следующие замечания: - При написании литературного обзора использованы латинские названия видов растений и часто без русской транскрипции. - При выделении исходных полиоксистероидов из растительного сырья (кроме серпухи венценосной) исследовались только надземная часть. В этой связи не совсем ясно, почему автором не уделено внимание подземным органам, которые для растений семейства гвоздичных (смолевка брагуйская, с. кустарничковая и с. меловая) являются, также богатыми источниками экдистероидов.
--	------------	---	---

**Решение:**

Ходатайствовать перед Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК о присуждении Темиргазиеву Бахтияру Сериковичу степени доктора философии (PhD) по специальности 8D05301 – Химия.

**Официальный рецензент:**

Академик НАН РК,  
 доктор химических наук, профессор,  
 главный научный сотрудник  
 лаборатории синтеза биологически  
 активных веществ  
 ТОО «Институт органического  
 синтеза и углехимии РК



**Фазылов С.Д.**

«\_\_» «\_\_\_\_\_» 2022 г.