

**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 полученных автором результатов исследований для науки заключается в том, что поиск растительного сырья и оптимизация выделения полиоксистероидов, как возобновляемого химического материала, способствует созданию базы

			для последующих химических модификаций, направленных на получение фармакологически активных производных полиоксистероидов и может послужить основой для решения отдельных аспектов фундаментальной проблемы взаимосвязи «структура-активность».
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> ; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	Уровень самостоятельности написания диссертационной работы высокий. Личный вклад диссертанта заключается в проведении экспериментальной части работы, разработке методов экстракции и синтеза, установлении структуры полученных соединений и анализе литературных данных.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u> ; 2) Частично обоснована 3) Не обоснована	В связи с расширяющимся применением полиоксистероидов и всевозрастающим интересом к данному классу растительных метаболитов, актуальной является задача разработки новых высокоэффективных и водорастворимых препаратов на их основе.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u> 2) частично отражает; 3) не отражает	Содержание диссертационной работы посвященной оптимизации методов выделения и идентификации полиоксистероидов из растительного сырья, теоретическому и экспериментальному исследованию направленного синтеза на их основе новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных производных с высокой биологической активностью полностью отражает тему диссертации.
		4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	Поставленная цель-оптимизация способа выделения полиоксистероидов из растительного сырья, направленный синтез на их основе и исследование новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных производных с высокой биологической активностью и задачи: выделение и идентификация

			<p>полиоксистероидов из растений, произрастающих на территории Казахстана и интродуцированных на коллекционном участке АО «МНПХ «Фитохимия», оптимизация способа выделения экидистерона – мажорного полиоксистероида из выбранного перспективного вида растения, изучение реакционной способности образцов выделенных соединений и химическая модификация на их основе, направленная химическая модификация полиоксистероидов и установление тонкого строения синтезированных молекул, прогнозирование и биоскрининг образцов новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных производных полиоксистероидов полностью соответствуют ее теме.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны;</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Все разделы и положения диссертационной работы логически взаимосвязаны между собой. Полученные диссертантом результаты исследований характеризуются внутренним единством научной новизны и практической значимости, направленностью на решение приоритетной прикладной задачи, заключающейся в разработке новых водорастворимых форм полиоксистероидов, проведения биоскрининговых исследований и применение в фармацевтической промышленности.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный ; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>Полученные автором результаты исследований подтверждены современными физико-химическими и инструментальными методами. В работе приведен критический анализ ранее проведенных и современных исследований в данном направлении, однако в настоящее время химия, технология выделения и биологическая активность полиоксистероидов все еще остается малоизученными</p>

			и представляют несомненный теоретический и практический интерес. Основные положения, выводы и научные результаты диссертации опубликованы в зарубежных журналах (Steroids, Russian Journal of General Chemistry, Макрогетероциклы, Химия растительного сырья) и КОКСОН, доложены и обсуждены на международных конференциях.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Результаты диссертации являются полностью новыми. Диссертантом получены новые α -, β -, γ - и 2-гидроксипропил- β -циклодекстриновые производные на основе 20-гидроксиэйдизона и некоторых минорных полиоксистероидов и сопутствующего природного полиола. Тонкие структуры полученных соединений идентифицированы с применением ИК-, УФ-, 1D и 2D ЯМР-спектроскопии.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Выводы диссертационной работы являются полностью новыми.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Полученные новые производные могут в дальнейшем применены как технологичные субстанции для создания на их основе высокоэффективных фитопрепаратов с заданными свойствами. Супрамолекулярная самосборка и гидрофильное инкапсулирование полиоксистероидов с промышленно – доступными циклодекстринами вносят значительный вклад в решение ряда прикладных задач современной фармацевтической промышленности.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>обоснованы</u> /не обоснованы на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для	Все результаты диссертации и основные выводы обоснованы и подтверждены современными физико-химическими и инструментальными методами.

		qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)	
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>на</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-гидроксиэкдизон (экдистерон), 2-дезоксизэкдизон, 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдизон, 3-эпи-2-дезоксизэкдизон и D-пинитол</i></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>1. <i>Положение-1</i> <i>Из надземных частей Serratula coronata L., Silene cretaceae Fisch., Silene fruticulosa (Pall) Schischk, Silene brahuica Boiss. и Acanthophyllum gypsophiloides Regel. выделены и идентифицированы полиоксистероиды и полиол: 20-гидроксиэкдизон, 2-дезоксизэкдизон, 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдизон, D-пинитол, и 3-эпи-2-дезоксизэкдизон</i></p> <p>7.1. Доказано <i>В экспериментальной части диссертации приведены методы выделения и выходы исходных полиоксистероидов и полиола из вышеуказанных растений.</i></p> <p>7.2 Не тривиальное <i>Способы выделения целевых компонентов - полиоксистероидов из различных растительных источников и их выходы индивидуальны и разностадийные</i></p> <p>7.3 Новое <i>Все исходные индивидуальные полиоксистероиды и полиол D-пинитол выделены из данных дикорастущих растений впервые.</i></p>

		<p>2. Положение-2 <i>Оптимальные условия выделения эрдистерона – 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;</i></p> <p>7.1. Доказано ли положение, 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано;</p>	<p>7.4 Уровень для применения – широкий <i>Результаты диссертации по растительным источникам выделенных полиоксистероидов могут найти широкое применение в фармацевтической промышленности Республики Казахстан, как ее растительная сырьевая база</i></p> <p>7.5 Доказано в статье <i>Результаты выделения полиоксистероидов и полиола доказаны опубликованием их 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)»</i></p> <p>Положение-2 <i>Оптимизирован метод выделения 20-гидроксиэрдизона (эрдистерон)-мажорного компонента надземной части <i>Serratula coronata</i> L. путем подбора эффективных способов экстракции сырья в зависимости от фазы вегетации растения. Установлено, что содержание эрдистерона от начала вегетации растения до его плодоношения последовательно снижается, что подтверждается данными ВЭЖХ образцов суммы экстрактивных веществ.</i></p> <p><i>Оптимальные условия выделения эрдистерона – мажорного полиоксистероида <i>Serratula coronata</i> L., при варьировании температуры 20,80, 105°С и продолжительности экстрагирования от 3 до 24</i></p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>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>часа, в фазе вегетации растения, составляет 2,9 %, что доказывает о высокой эффективности использования растительного сырья, как основного промышленно-значимого источника вышеуказанной субстанции;</i></p> <p>7.1. Доказано <i>Экстракты <i>Serratula coronata</i> L. полученные с варьированием различных технологических способов изучались с применением 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 на коллекционном участке лекарственных растений АО «МНПХ «Фитохимия» <i>Serratula coronata</i> L. проведено на различных фазах развития растения: вегетация, начало бутонизации, бутонизация, начало цветения, цветение, начало плодоношения, плодоношение, начало отмирания и отмирание.</i></p> <p>7.3 Новое <i>Результаты по оптимизации выхода и количественного анализа содержания экдистерона в зависимости от методов извлечения и от видов и концентрации экстрагента в исследованном</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 расцепленном</p>	<p>перспективном виде растительного сырья - <i>Serratula coronata</i> L. представлены в диссертации впервые.</p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий Результаты диссертации, по получению экдистерона – субстанции многих актопротекторных фитопрепаратов и ценного рабочего стандартного образца следует рекомендовать для заготовки надземной биомассы <i>Serratula coronata</i> L. на коллекционном участке лекарственных растений АО «МНПХ «Фитохимия» и других сырьевых базах производителей фитопрепаратов Республики Казахстан.</p> <p>7.5 Доказано в статье Результаты по оптимальным условиям выделения экдистерона из <i>Serratula coronata</i> L. доказаны опубликованием в статье «Optimization of the technology for obtaining ecdysterone from <i>Serratula coronata</i> L. by varying the extraction methods and growth phases // Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series. -2018. -№2(90). –P.45-50 (WoS) »</p> <p>Положение-3 Квантово-химическим полуэмпирическим 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 – технологически доступных синтонов для дальнейших региоселективных модификации.</p>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><i>базисе 6-31G в рамках программы GAUSSIAN 09, как наиболее приближенный метод;</i></p> <p>7.1. Доказано ли положение,</p> <p>1) <u>доказано</u>;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>7.1. Доказано <i>В диссертационной работе для определения реакционной способности технологически доступных полиоксистероидов впервые применен полуэмпирический метод функционала плотности DFT/B3LYP</i></p> <p>7.2 Не тривиальное <i>На основе фундаментальных 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 природных соединений.</i></p> <p>7.3 Новое <i>В диссертационной работе впервые рассчитаны параметры для структур технологически доступных фитоэкдизонов 20-гидроксиэкдизона, 2-дезоксикдизона и 2-дезокси-20-гидроксиэкдизона методом DFT/B3LYP, в частности, полная энергия, константы вращения и дипольные моменты.</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий <i>Полученные теоретические результаты, например, данные по реакционной способности полиоксистероидов, представляют интерес для их использования в качестве реакционноспособных технологически доступных синтонов и проведения</i></p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>7.1. Доказано ли положение,</p> <p>1) <u>доказано</u>;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>эрдистерона с β-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 α-, β- и 2-гидроксипропил-β-циклодекстринами сопровождается образованием новых смешанных супракомплексов состава, включающего 3 молекулы стероида на 4 молекулы α- или β-циклодекстринов, а также 4 молекулы стероида на 5 молекул 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина, а с γ-циклодекстрином состава 1:1.</p> <p>- Впервые на основе 2-дезоксизидизона выделенного из смолевки кустарничковой, и 2-дезоксизидизона с α-β-, γ- и 2-гидроксипропил-β-циклодекстринами синтезированы 4 новых водорастворимых инкапсулированных комплексов включения различного стехиометрического состава. Тонкие структуры новых водорастворимых комплексов фитоэрдистероидов полностью подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР ^1H-^{13}C TOCSY, ^1H-^1H ROESY, ^1H-^{13}C HMQC, ^1H-^{13}C 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 комплекс с β-циклодекстрином. Пространственное строение нового синтона установлено по данным рентгеноструктурного анализа.</p> <p>- Впервые на основе 20-гидроксиэрдизона синтезированы комплексы с 2-гидроксипропил-β-</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>циклодекстрином и динатриевой солью 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-х 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 ^1H-^{13}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-х кратную улучшенную растворимость 20E в комплексе с 2-HP-β-CD в сравнении с 20E+β-ЦД соответственно.</p> <p>7.1 Доказано Строения полученных супрамолекулярных комплексов включения на основе растительных полиоксистероидов доказаны данными двумерных корреляций спектров ЯМР ^1H-^{13}C TOCSY, ^1H-^1H ROESY, ^1H-^{13}C HMQC, ^1H-^{13}C HMBC и ЯМР- ^1H-^{13}C (HSQC, COSY, NOESY) спектроскопии.</p>
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>7.2 Не тривиальное <i>Диссертантом впервые применена новая стратегия исследования, основанная на комплексном применении современных методов квантовой химии и математического прогнозирования биоактивности для дальнейшего проведения направленного синтеза новых водорастворимых инкапсулированных производных полиоксистероидов.</i></p> <p>7.3 Новое <i>Аналогичные работы по получению супрамолекулярных водорастворимых комплексов на основе полиоксистероидов за рубежом и в Казахстане ранее не проведены.</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий <i>Методики получения водорастворимых супрамолекулярных инкапсулированных ансамблей на основе растительных технологически доступных полиоксистероидов могут широко применяться в Республике Казахстан, а также в международных банках стандартных образцов лекарственных веществ.</i></p> <p>7.5 Доказано в статье <i>Результаты по синтезу новых супрамолекулярных комплексов включения на основе полиоксистероидов доказаны опубликованием 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-</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>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;</p>	<p><i>deoxy-20-hydroxyecdysone with γ-cyclodextrin by NMR-spectroscopy method // Chemical Journal of Kazakhstan. - 2018. -№2(62). –P.36-44 (КОКСОН), Supramolecular 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)»</i></p> <p><i>Положение-5</i></p> <p><i>В результате биологических испытаний синтезированных образцов установлено, 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>7.1 Доказано <i>В диссертации имеются акты проведенных испытаний на противовоспалительную активность (Приложение В), а также акт изучения антиоксидантной и антирадикальной активности комплексов экдистерона (приложение Г)</i></p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>7.2 Не тривиальное</p> <p><i>Противовоспалительная активность комплексов включения экидистерона, 2-дезоксикдизона, 3-эпи-2-дезоксикдизона с α-, β-, γ- и 2-гидроксипропил-β-циклодекстринами испытана на модели острой экссудативной реакции <i>in vivo</i>, а антиоксидантная и антирадикальная активность комплексов включения экидистерона с α-, β-, γ-циклодекстринами в условиях <i>in vitro</i></i></p> <p>7.3 Новое</p> <p><i>Полученные на основе виртуального биоскрининга по программе PASS online и проведенного экспериментального биоскрининга результаты являются полностью новыми.</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий</p> <p><i>Результаты проведенного биоскрининга позволяют расширить ассортимент, используемых водорастворимых субстанций и получить новые высокоэффективные противовоспалительные фитопрепараты с избирательным и пролонгированным действием.</i></p> <p>7.5 Доказано в статье</p> <p><i>Результаты по проведению биологических испытаний доказаны опубликованием в статьях: «Синтез, ЯМР-спектроскопическое исследование α-, β- и γ-циклодекстриновых комплексов включения 2-дезоксикдизона и их противовоспалительная активность // Макрогетероциклы. -2020. –Выпуск</i></p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			13(3). –C.292-297. (IF=1,2 JCR 2021, Q4 (WoS) 26% (Scopus)), <i>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 (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 отобраны современные методы исследования, которые достаточно подробно описаны в экспериментальной части диссертационной работы.
		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 и положений диссертации комплексно использованы различные физико-химические и компьютерные методы исследования такие как, экстракция (перколяция, мацерация, жидкость-жидкостная); ИК-, УФ-, ЯМР ^1H и ^{13}C (1D и 2D) спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный и ВЭЖХ анализы, квантово-химические расчеты и PASS прогнозирование биоактивности и биоскрининг.
		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	Основные результаты и положения диссертации доказаны и подтверждены на основе экспериментальных исследований и проведенных биоскрининговых испытаний.
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	В диссертации приведены современные и классические источники научной литературы по данному направлению на основе которых обоснованы

			актуальность и подтверждены основные утверждения по работе.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /не достаточны для литературного обзора	Используемые в диссертации источники (288 ссылок) достаточны для обзора и критического анализа научной литературы по данному направлению исследований.
9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Примененная диссертантом новая исследовательская стратегия, основанная на комплексном использовании современных методов квантовой химии и математического прогнозирования биоактивности для разработки методов направленного синтеза новых водорастворимых производных полиоксистероидов и последующего их биоскрининга вносят определенный 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	Разработанные диссертантом водорастворимые нано- и инкапсулированные формы на основе полиоксистероидов и целого ряда промышленно – доступных циклодекстринов будут использованы в фармацевтической промышленности в качестве потенциальных субстанций и лекарственных форм с заданными свойствами. Имеются разработанный лабораторный технологический регламент, протокол испытаний водорастворимости исходного соединения и его производных, а также ряд актов испытаний на противовоспалительную активность.
		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 результаты являются полностью новыми и могут найти широкое применение в области клинической фармакологии и фармацевтической отрасли Республики Казахстан.

10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u> ; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое	Качество академического письма достаточно высокое, полученные результаты изложены в аргументированной и доказательной форме. По диссертационной работе имеются следующие замечания: - Автором указано (стр.39), что содержание полифенолов (флавоноидов) в <i>Serratula coronata</i> L. составило (5,0%) и из <i>Silene brahuica</i> Boiss. выделено сопутствующее вещество - биологическое активное соединение D-пинитол (стр.44), однако далее не приведены сведения о других (кроме полиоксистероидов) выделенных из остальных изученных растений вторичных метаболитах. - Диссертантом на основе виртуального биоскрининга по программе PASS проведены биоскрининговые испытания по противовоспалительной активности, но все же неясно, почему автором не проведены испытания на специфическую активность (анаболическая и адаптогенная) характерная для экидистерона и большинства экидистероидов?
-----	---------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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:

доктор химических наук, асс. профессор,
 заведующая кафедрой экологии и оценки
 Карагандинского университета Казпотребсоюза

Байкенова Г.Г.

« ___ » _____ 2022 г.

