

Отзыв официального рецензента

на диссертационную работу **АМАНЖАН ЭСЕЛ**
на тему «**СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
НА ОСНОВЕ АЛКАЛОИДА ГАРМИНА**», представленной на соискание степени
доктора философии (PhD) по специальности: 6D060600 – Химия

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции 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: 1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) 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).	Диссертационная работа выполнена в рамках ГФ №АР05135304 и №АР13067888 в соответствии с приоритетным направлением развития науки РК «Разработка оригинальных лекарственных веществ на основе природных соединений»
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.	Представленная работа представляет собой фундаментальное исследование, направленное на получение и изучение биологически активных производных β-карболинового алкалоида гармина. Существенный вклад в науку проявляется в разработке новых методов модификации молекулы гармина, получении новых фармакофоров, а также в установлении взаимосвязи «структура – активность».
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) высокий; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Автор демонстрирует высокий уровень самостоятельности. Формулировка целей и задач, планирование синтетических путей, проведение

			экспериментальных работ, спектроскопическая и структурная интерпретация, участие в биологических исследованиях и докинг-анализе выполнены лично соискателем.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) обоснована; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	В диссертации обосновано как теоретическое, так и прикладное значение исследования: доступность сырьевой базы (<i>Reganium harmala</i> L.), высокая фармакологическая значимость β -карболиновых алкалоидов, необходимость разработки новых нейротропных и противоопухолевых препаратов.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) отражает; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Все основные разделы работы логически выстроены и последовательно раскрывают тему исследования — от выделения природного вещества до направленного синтеза и биологического скрининга производных целевого объекта - гармина.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель чётко сформулирована и направлена на решение поставленной научной задачи – модификации молекулы алкалоида гармина по атомам С-6, С-8 и N-9 и синтеза его новых производных с достоверно доказанной биоактивностью. Задачи охватывают ключевые этапы исследования: от экстракции сырья до синтеза, структурного анализа и оценки активности соединений.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Структура работы логична и последовательна. Каждый следующий раздел базируется на результатах предыдущего. Положения логически вытекают из экспериментальной части и

			подкреплены литературными и эмпирическими данными.
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.</p>	<p>Представлен сравнительный анализ методов модификации гармина и выбранных проведённых реакций с обоснованием хода проводимых превращений. Приведён подробный анализ полученных производных, включая докинг с мишенями (DYRK1A, GSK3β, MAO-A и др.), что демонстрирует высокий уровень научной проработки.</p>
5.	Принцип новизны научной	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>В работе впервые синтезированы 35 новых производных β-карболинового алкалоида, алкалоидных соединений, среди которых по результатам молекулярного докинга и биоскрининга выявлены перспективные кандидаты на роль лекарственных субстанций.</p> <p>Предложены новые методы функционализации по атомам C-6, C-8, N-9 молекулы гармина: а) конденсацию 8-формил- и 8-ацетилгармина с ароматическими альдегидами с образованием халконов и последующих 3-замещённых 1-ацетилпиразолинов.</p> <p>Разработан способ получения (Z)-гидразон-8-ацетилгармина и исследованы его реакции с альдегидами.</p> <p>Оптимизированы условия селективного галогенирования гармина для палладий-катализируемых кросс-сочетаний, а также реализации Cu(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) с участием этинилпроизводных гармина.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p>	<p>Выводы отражают полученные оригинальные экспериментальные данные, включая молекулярные</p>

		<p>2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>механизмы действия синтезированных соединений. Научная новизна заключается в:</p> <p>1 разработке оптимальных условий экстракции гармина с рекордно высоким выходом, а именно, в установлении оптимальных технологических параметров (степень измельчения, гидромодуль, температура и кратность экстракции), которые обеспечивают рекордно высокую степень извлечения (до 97%). В отличие от традиционных методов мацерации и кипячения, предложенный режим позволяет существенно сократить время процесса и снизить тепловую нагрузку на сырьё при сохранении высокой эффективности.</p> <p>2 впервые реализованной селективной модификации по положению С-8, а именно, в новом подходе к модификации гармина по методу Фриделя–Крафтса, позволивший впервые синтезировать 8-ацетилгармин с выходом 61%. Дополнительно разработан оригинальный метод формилирования с использованием дихлорметоксиметана и SnCl₄ при низкой температуре, что обеспечивает выход 64%. Подобные реакции ранее для β-карболиновых алкалоидов описаны не были, что свидетельствует о новизне полученных данных.</p> <p>3 предложении новых уникальных схем синтеза халконов, пиразолинов, гидразонов и диазинов производных гармина, а именно, автором впервые показано, что использование минимального количества</p>
--	--	--	---

		<p>щёлочи (5 мл 25% NaOH) в этаноле при комнатной температуре обеспечивает выходы конденсации Кляйзена–Шмидта на уровне 90–95%. Кроме того, осуществлена дальнейшая трансформация β-карболиновых халконов в новые 5-арил-1-ацетилпиразолины с выходами 56–78%, что открывает новые пути структурной модификации гармина. Автором разработаны условия образования (Z)-гидразон-8-ацетилгармина в мягкой спиртовой среде, а также в установлении закономерностей его последующей конденсации с альдегидами. Впервые синтезированы 2,3-диазины в (Z,Z)-конфигурации с выходами 56–82%, что существенно расширяет химическое пространство производных β-карболинов.</p> <p>4 демонстрации селективного галогенирования и палладий-катализируемых кросс-сочетаний для β-карболиновой системы, а именно: взаимодействие 8-ацетилгармина с N-бромсукцинимидом в метиленхлориде при двухэквивалентном соотношении протекает высокоселективно с образованием 8-ацетил-6-бромгармина (выход 90%). Ранее данные об избирательности бромирования гармина отсутствовали, что делает данный результат значимым для направленного синтеза. Впервые синтезированы 6-арил-8-ацетилпроизводные гармина с использованием палладий-катализируемой Suzuki-реакции в водно-</p>
--	--	--

		<p>толуольной системе. Подбор условий (катализатор Pd(PPh₃)₄, основание Na₂CO₃ и соль Bu₄N⁺Br⁻) позволил достичь высокой селективности и воспроизводимости реакции.</p>
	<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Впервые предложены оригинальные схемы синтеза и концепции молекулярного дизайна β-карболинов как дуальных ингибиторов, обладающих нейропротекторным и противоопухолевым действием.</p> <p>Впервые разработаны и экспериментально обоснованы методы селективной модификации β-карболинового алкалоида гармина (ацетилирование, формилирование, галогенирование, кросс-сочетания), что расширяет возможности целенаправленного конструирования биологически активных соединений. Предложен оптимизированный технологический режим экстракции гармина из растительного сырья с рекордной степенью извлечения (до 97%), обеспечивающий снижение энергозатрат и повышение качества конечного продукта. Синтетические методики отличаются мягкими условиями и высоким выходом целевых соединений, что делает их ресурсосберегающими и пригодными для масштабирования.</p> <p>Экономическая новизна заключается в снижении себестоимости производства и потенциале импортозамещения</p>

			<p>фармацевтических субстанций. Управленческая значимость результатов определяется возможностью разработки новых производственных регламентов и системы контроля качества для внедрения технологий в фармацевтическую промышленность.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы основаны/не основаны 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 выводы подтверждены результатами синтеза, спектрального анализа (УФ, ИК, ЯМР, МС, РСА), молекулярного докинга и <i>in vitro</i> биотестирования. Каждый вывод опирается на конкретные экспериментальные данные: условия реакций, использованные реагенты, выходы продуктов (от 56% до 97%). Это количественные показатели, которые подтверждают воспроизводимость и надежность результатов.</p> <p>1. Автор указывает отличие предложенных условий от известных подходов (например, перколяция vs. мацерация, мягкие условия реакций vs. классические жёсткие), что демонстрирует новизну и преимущества разработанных технологий.</p> <p>2. Все реакции и механизмы (Фриделя–Крафтса, Кляйзена–Шмидта, CuAAC, Suzuki-кросс-сочетания) являются признанными в органическом синтезе и широко используемыми в современной химии. Это придаёт результатам методологическую устойчивость.</p> <p>3. автор не ограничивается лишь синтезом — проведена оптимизация технологических режимов экстракции, показана</p>

			<p>селективность реакций, получены высокие выходы, а также выполнена биологическая оценка (докинг, биоскрининг). Такой многоплановый анализ усиливает доказательность выводов.</p> <p>4. Высокие выходы и воспроизводимость синтеза, подтверждённые экспериментами, указывают на применимость методов для дальнейшего масштабирования и промышленной реализации.</p>
7.	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>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?</p> <p>1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p>	<p>7.1 Все основные положения, выносимые на защиту, являются новыми, научно обоснованными и доказаны экспериментальными исследованиями, подтверждёнными спектральными и химико-аналитическими методами. По экстракции алкалоидов из <i>P. harmala</i> — приведены количественные данные (97%), оптимальные условия (размер сырья, гидромодуль, температура, время, число экстракций). Синтез новых производных гармина (8-ацетил- и 8-формил-гармин) доказан конкретными методиками и выходами (61%, 64%) и развернутым анализом полученных веществ. Доказана селективность бромирования объекта исследования с выходом 90% только в положение 6.</p> <p>7.2 Выносимые на защиту положения не являются тривиальными, поскольку они основаны на получении принципиально новых экспериментальных данных, отражающих особенности направленного химического модифицирования β-карболинового алкалоида</p>

		<p>7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да;</p>	<p>гармина. Несмотря на использование известных методик (экстракция, реакции Фриделя–Крафтса, Кляйзена–Шмидта, Suzuki и др.), автору удалось установить высокую эффективность и селективность протекания реакций именно в системе гармина, что позволило синтезировать ранее не описанные производные (8-ацетил-, 8-формил-, 6-бром- и 6-арилзамещённые соединения) с высокими выходами. Таким образом, положения диссертации обладают научной новизной и существенно расширяют представления о возможностях химического функционализирования производных гармину.</p> <p>7.3 Представленные положения основаны на впервые полученных соединениях и их характеристиках. В диссертации впервые установлены оптимальные условия высокоэффективной экстракции алкалоидов из <i>P. harmala</i>, синтезированы новые функционализированные производные гармина, а также выявлена селективность ряда реакций, открывающая перспективы для направленного химического модифицирования β-карболиновых соединений.</p> <p>7.4 Возможна практическая реализация в доклинических исследованиях, фармразработке и лекарственном дизайне.</p> <p>7.5 Положения подтверждены публикациями в международных</p>
--	--	---	---

		2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	индексируемых журналах и отечественных журналах списка КОКНВО РК
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников предоставляемой информации	и 8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) да; 2) нет.	Выбор методологии исследования является обоснованным и соответствует современному уровню химической науки. Для экстракции алкалоидов использован метод перколяции, который обеспечивает максимальную полноту извлечения действующих веществ при сохранении их структуры. Для направленного химического модифицирования гармина применены хорошо апробированные и широко используемые в органическом синтезе методы — реакции Фриделя–Крафтса, Кляйзена–Шмидта, формилирование, взаимодействие с гидразинами, электрофильное бромирование и кросс-сочетание Suzuki. Применение указанных подходов позволило достичь высокой селективности реакций, синтезировать новые производные с высокими выходами и подтвердить их структуру современными аналитическими методами. Таким образом, использованная методология является адекватной поставленным задачам и обеспечивает научную достоверность и воспроизводимость результатов.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	Результаты диссертационной работы получены с применением современных аналитических методов (ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА, хроматографические методы) и современных компьютерных

		<p>1) да; 2) нет.</p>	<p>технологий для обработки и интерпретации данных. Использование комплекса инструментальных методик соответствует международным стандартам проведения исследований в области органического синтеза и обеспечивает высокую степень достоверности и воспроизводимости полученных результатов.</p>
	<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>Выводы диссертационной работы являются обоснованными и достоверными. Они подтверждаются комплексом экспериментальных данных, полученных с использованием современных методов органического синтеза, спектрального и рентгеноструктурного анализа, а также результатов квантово-химических расчётов, молекулярного докинга и биологических испытаний <i>in vivo</i>. Сочетание традиционных и современных компьютерных технологий обработки данных обеспечивает высокую степень доказательности сделанных выводов и их соответствие современному уровню мировой науки.</p>	<p>Выводы диссертационной работы являются обоснованными и достоверными. Они подтверждаются комплексом экспериментальных данных, полученных с использованием современных методов органического синтеза, спектрального и рентгеноструктурного анализа, а также результатов квантово-химических расчётов, молекулярного докинга и биологических испытаний <i>in vivo</i>. Сочетание традиционных и современных компьютерных технологий обработки данных обеспечивает высокую степень доказательности сделанных выводов и их соответствие современному уровню мировой науки.</p>
	<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>		<p>Привлечён обширный круг литературных источников (более двухсот), включая статьи в журналах, индексируемых в Scopus и/или Web of Science.</p>
	<p>8.5 Используемые источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.</p>		<p>Для анализа состояния направления по химии β-карболиновых соединений, включая гармин, автор широко использует статьи химического, биологического и медицинского профиля.</p>

9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет.</p> <p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p>	<p>Диссертационная работа имеет существенную теоретическую значимость, так как расширяет представления о реакционной способности β-карболинового алкалоида гармина и его производных, демонстрирует возможности селективных реакций электрофильного замещения и кросс-сочетания в положении С-6 и С-8, а также выявляет закономерности влияния различных заместителей на направление и выход реакций. Полученные данные обосновывают перспективность использования гармина как универсальной платформы для целенаправленного синтеза биологически активных соединений, что вносит вклад в развитие химии природных соединений и медицинской органической химии. Полученные результаты не только углубляют фундаментальные представления о химии β-карболиновых алкалоидов, их реакционной способности и механизмах образования новых производных, но и создают концептуальную основу для междисциплинарных исследований. Установленные закономерности имеют значение для фармакологии и биомедицины, так как позволяют прогнозировать молекулярные мишени и биологическую активность новых соединений, а также для биотехнологии, где возможно использование этих знаний при разработке инновационных лекарственных средств.</p> <p>Результаты диссертационной работы обладают выраженным практическим потенциалом. Разработанные методики экстракции алкалоидов</p>
---	-------------------------------	---	--

		<p>1) да; 2) нет.</p>	<p><i>Peganum harmala L.</i> позволяют повысить эффективность выделения гармина и могут быть использованы при создании технологий промышленного получения биологически активных веществ. Полученные новые производные гармина представляют интерес как перспективные соединения для дальнейшего фармакологического скрининга и разработки инновационных лекарственных средств с противоопухолевой, противовирусной и нейротропной активностью. Использование апробированных методик синтеза и оптимизированных условий реакций обеспечивает воспроизводимость результатов и возможность масштабирования на прикладном уровне.</p>
	<p>9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>		<p>Диссертационная работа отличается научной новизной и практически полезными результатами. Впервые разработана оптимизированная методика экстракции гармина из <i>Peganum harmala L.</i>, обеспечивающая степень извлечения до 97%, что значительно превосходит существующие подходы и может быть использовано в производственных технологиях выделения алкалоидов. Синтезированы новые производные гармина с высокой селективностью и хорошими выходами, обладающие потенциальной биологической активностью и представляющие интерес для фармакологического скрининга и создания инновационных ЛС.</p>

10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Текст написан грамотно, выдержан научный стиль, материал изложен логично и последовательно.
11.	Замечания диссертации	<p>Замечания носят рекомендательный характер, касающийся в основном оформления рецензируемой диссертационной работы:</p> <p>1. Работа отличается детальным изложением результатов, однако в тексте встречаются повторы — в частности, в разделах <i>Актуальность</i> и <i>Введение</i> частично дублируется описание биологической активности β-карболиновых алкалоидов. Следовало бы сократить эти сведения и сосредоточить внимание на нерешённых аспектах проблемы.</p> <p>2. Описание структурных формул и их обозначений выполнено неоднородно. Для повышения ясности и удобства восприятия рекомендуется включить в текст таблицу со структурными формулами, условными обозначениями и краткой характеристикой соединений.</p> <p>3. В работе приведены отдельные наблюдения о влиянии структуры соединений на проявляемую активность, однако системный анализ взаимосвязи «структура–активность» не выделен в самостоятельный раздел. Целесообразно было бы представить полученные данные в виде сводной таблицы или графической схемы, что позволило бы наглядно показать влияние заместителей и структурных фрагментов на биологическую активность исследованных соединений.</p> <p>4. Раздел <i>Заключение</i> охватывает основные результаты, но включает излишние экспериментальные детали (условия реакций, выходы). Вместе с тем полезно было бы добавить обобщающую схему, демонстрирующую взаимосвязь между направлением синтеза и биологической активностью. Практическая ценность исследования подтверждается выявлением соединений с перспективной фармакологической активностью. Вместе с тем следовало бы обозначить направления дальнейшей реализации результатов, например проведение доклинических испытаний или разработку субстанций на их основе.</p> <p>5. Оформление <i>СПИСКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</i> в целом соответствует требованиям, однако встречаются разночтения в написании фамилий авторов, сокращениях названий журналов и обозначении года издания. Кроме того, отсутствует указание DOI или ссылки на другой электронный ресурс, а также страниц, что снижает корректность библиографического описания.</p> <p>6. По тексту диссертации встречаются грамматические и стилистические ошибки, а также повторы.</p>	

<p>12. 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>Статьи, опубликованные автором по теме диссертации, отвечают высоким международным требованиям. Часть публикаций представлена в журналах, входящих в базы Scopus и WoS, а также в изданиях, рекомендованных КОКНВО МНВО РК. Это свидетельствует о научной значимости полученных результатов.</p>
<p>13. Решение официального рецензента (согласно пункту 4.10 Положения о диссертационном совете Карагандинского университета имени академика Е.А. Букетова)</p>	<p>Диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени PhD. Автор, Аманжан Әсел, заслуживает присуждения ей ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060600 – Химия.</p>

Официальный рецензент:
 Зав. лабораторией химии синтетических
 и природных лекарственных веществ,
 АО «Институт химических наук им.А.Б.Бектурова»,
 доктор химических наук, профессор



Ю Валентина Константиновна

29 октября 2025 г.