ОТЗЫВ

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

Темиргазиев Бахтияр Серикович в 2012 году закончил химический факультет Карагандинского университета им.Е.А.Букетова по специальности «5В072100-Химическая технология органических веществ», а в 2014 году магистратуру КарУ по той же специальности - «5М072100». С 2010 года работал лаборантом, инженером, ведущим инженером, младшим научным сотрудником, а затем научным сотрудником Научно-производственного центра «Фитохимия».

Являясь PhD-докторантом КарУ им.Е.А.Букетова, соискатель Темиргазиев Б.С. выполнил представленную диссертационную работу в АО «НПЦ «Фитохимия» в рамках грантовых проектов №1716-ГФ4 «Поиск новых природных источников и разработка способа получения субстанции стероидных препаратов» на 2015-2017 гг. и AP05133718 «Синтез, строение и биологическая активность новых водорастворимых производных полиоксистероидов» на 2018-2020 гг.

В результате проведенных исследований Темиргазиевым Б.С., из растений природной флоры Казахстана и интродуцированного на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия» (*Serratula coronata* L.) выделено и идентифицировано 4 фитоэкдистероида и 1 циклический полиол - D-пинитол: 20-гидроксиэкдизон (экдистерон) из Serratula coronata L., 2-дезоксиэкдизон из *Silene cretaceae* Fisch., 2-дезокси-20-гидроксиэкдизон из *Silene fruticulosa* (Pall) Schischk., 3-эпи-2-дезоксиэкдизон из *Acanthophyllum gypsophiloides* Regel. и D-пинитол из *Silene brahuica* Boiss.

Установленные соискателем оптимальные условия выделения экдистерона – мажорного фитоэкдистероида *Serratula coronata* L., при температуре 80°С и продолжительности экстрагирования 3 часа, в фазе вегетации растения, составляет 2,9 %, что доказывает о высокой эффективности использования растительного сырья, как основного промышленно-значимого источника вышеуказанной субстанции;

Соискателем также с целью предварительного прогнозирования биологической активности, пространственного строения и реакционной способности выделенных основных фитоэкдистероидов 20-гидроксиэкдизона (20Е), 2-дезоксиэкдизона (2-ДЕ) и 2-дезокси-20-гидроксиэкдизона (2-ДЕ-20Е) для их дальнейшего использования в качестве технологически доступных синтонов были использованы методы виртуального биоскрининга (PASS Online) и квантово – химические расчеты (теория функционала плотности DFT/B3LYP в валентно-расщепленном базисе 6-31G в рамках программы GAUSSIAN 09), как наиболее приближенный метод;

Разработанная Темиргазиевым Б.С. стратегия целенаправленного модифицирования фитоэкдистероидов 20Е, 2-ДЕ, 2ДЕ-20Е, предварительно модифицированного производного 20Е – 2,3,22-триацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9 (Н) – холест – 7 – ен – 6 - она и редкого эпимера 3-эпи-2-дезоксиэкдизона (3Е-2ДЕ) и полигидрокси - структурно схожего циклического полиола D-пинитола с α-, β-, γ-, 2-гидроксипропил-β-циклодекстринами (2-ГП-β-ЦД) и динатриевой солью

глицирризиновой кислоты (Na2GA) привела к синтезу 20 новых супрамолекулярных комплексов. Тонкие строения всех полученных комплексов включения (КВ) в различных стехиометрических соотношениях: 3 КВ 20Е с α-, γ- и 2-ГП-β-ЦД, а также 2 КВ с β-ЦД соотношениях 1:1 (20Е-β-ЦД) и 1:2 (20Е-β-ЦД) соответсвенно; 3 внутриполостных КВ 2-ДЕ с α-, β- и γ-ЦД в соотношениях 1:1; 2 КВ 2ДЕ-20Е с β-ЦД в соотношениях 1:1 и 1:2; 1 внутриполостной комплекс состава 1:1 с охватом бокового алифатического хвоста 3Е-2-ДЕ с β-ЦД и 1 комплекса с внешним взаимодействием, с γ-ЦД 1 внутриполостной комплекс состава 1:2 охватывающий боковой алифатический хвост и фрагменты стеранового углеродного скелета молекулы 3-Е-2-ДЕ и с 2-ГП-β-ЦД получен 1 комплекс со внешними структурными особенностями состава 1:2; 1 комплекс 3-ацетокси производного 20Е с β-ЦД состава 1:1, 4 КВ D-пинитола с α-, β-, γ- и 2-ГП-β-ЦД в соотношениях 1:1; 2 механокомпозитов 20Е с 2-ГП-β-ЦД и Na2GA состава 1:10 подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР 1Н – 13С TOCSY, 1Н-1Н ROESY, 1Н-13С HMQC и 1Н – 13С HMBC.

Проведение виртуального биоскрининга по программе PASS и экспериментального *in vivo* биоскрининга позволяют выявить, что супрамолекулярный комплекс 3-эпи-2-дезоксиэкдизона 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-дезоксиэкдизона с α-, β-, γ-циклодекстринами в данной дозе обладают данным видом активности, сопоставимой с действием препарата сравнения.

Достоверность и обоснованность полученных автором результатов не вызывает никаких сомнений, так как состав, чистота и тонкое строение синтезированных и охарактеризованных соединений однозначно подтверждены данными ИК-, УФ-, Масс-, ЯМР-спектроскопии, рентгеноструктурного и ВЭЖХ анализа. Результаты исследования новые и в дальнем и ближнем зарубежье подобных аналогов не имеют.

Экспериментальные исследования, их статистическая обработка проведены, проанализированы и обобщены автором лично.

По результатам диссертационной работы соискателем опубликовано 21 научных работ, из них 5 статей в зарубежных журналах импакт-фактором (Q_3,Q_4), 5 статей в изданиях, рекомендованных КОКСНВО МНВО РК, и тезисы 10 докладов в материалах конференции всероссийских и международных конференциях.

Все вышеуказанное позволяет сделать вывод, что Темиргазиев Б.С. является вполне сформировавшимся исследователем, умеющим самостоятельно ставить и решать сложные научные задачи в области химии и вполне заслуживает присуждения искомой степени доктора философии (PhD) по специальности «6D060600-Химия».

Научный консультант:
Генеральный директор
Научно-производственного
центра «Фитохимия»,
академик НАН РК, д.х.н., профессор **С.М.Адекенов**