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»

Исследование богатой флоры Республики Казахстан (более 6000 видов растений и в том числе 676 из них эндемичных), содержащих полиоксистероиды, и разработка на основе соединений данного класса вторичных метаболитов растений препаратов широкого спектра действия для практической медицины является актуальным и перспективным направлением отечественной биоорганической, органической, фармацевтической химии и фармакологии.

В этой связи, целью исследовании Темиргазиева Б.С. по диссертационной работе являлась оптимизация выделения фитоэкдистероидов из растительного сырья, направленная химическая модификация и исследования новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных производных на их основе и проведения *in vivo* биоскрининга синтезированных соединений.

Хочется особо отметить, полноту проведенного автором аналитического обзора литературных и патентных данных (290 ссылок), посвященного современному состоянию исследований по выделению, химическим модификациям и биологической активности, фитопрепаратам на основе экдистероидов и циклодекстриновых комплексов.

Соискателем на основе выявленных закономерностей извлечения экдистерона - ценной субстанции многих адаптогенных и анаболических препаратов и рабочего стандартного образца, варьированием методов экстракции сырья и фаз произрастания вида, проведена оптимизация его выделения из серпухи венценосной и разработан лабораторный технологический регламент, который внедрен в производство Карагандинского фармацевтического завода.

Темиргазиевым Б.С. в результате комплексного использования современных методов математического моделирования биологической активности по программе PASS и методов квантовой химии разработана стратегия целенаправленного модифицирования отобранных стероидных молекул-синтонов.

В результате проведенных направленных модификаций впервые на основе 20-гидроксиэкдизона, 2-дезокси-20-гидроксиэкдизона, 2-дезоксиэкдизона, и редкого эпимерного фитоэкдистероида 3-эпи-2-дезоксиэкдизона, модифицированного синтона 2,3,22-ацетокси-14,20,25-гидрокси-5,9(H)-холест-7-ен-6-она и сопутствующего полиола D-пинитола синтезированы 20 новых супрамолекулярных комплекса включения, тонкие строения которых полностью подтверждены данными ИК-, УФ- и двумерных корреляционных спектров ЯМР ^{1}H-^{1}H TOCSY, ^{1}H-^{1}H ROESY, ^{1}H-^{13}C HMQC, ^{1}H-^{13}C HMBC и других методов.

Впервые на основе экдистерона получены механокомпозиты с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина и динатриевой солью глицирризиновой кислоты и исследованы методом ЯМР в водных растворах.

В результате проведенного *in vivo* биоскрининга среди синтезированных супрамолекулярных инкапсулированных соединений выявлены новые вещества с высоким противовоспалительным действием, превышающий по активности препарат сравнения «Диклофенак натрия». Впервые обнаружены антирадикальные

и антиоксидантные свойства в ряду α-,β-,γ-циклодекстриновых комплексов включения экдистерона (20-гидроксиэкдизона), сравнимые с эффектом бутилгидроксианизола (BHA).

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. Результаты исследования новые, статистически обработаны и в дальнем и ближнем зарубежье подобных аналогов не имеют.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории химии стероидных соединений Научно-производственного центра «Фитохимия» в рамках грантовых проектов «Поиск новых природных источников и разработка способа получения субстанции стероидных препаратов» на 2015-2017 гг.(№1716-ГФ4) и «Синтез, строение и биологическая активность новых водорастворимых производных полиоксистероидов» на 2018-2020 гг. (AP05133718).

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

Таким образом, диссертационная работа Темиргазиева Бахтияра Сериковича «Фитоэкдистероиды. Выделение, идентификация, синтез новых биологически активных соединений», по уровню и объему выполненных экспериментов, актуальности, степени новизны, теоретической и практической значимости полученных результатов вполне соответствует требованиям КОКСНВО МНВО РК, предъявляемым к докторским диссертациям и рекомендуется к публичной защите, а ее автор, заслуживает присуждения искомой степени доктора философии (PhD) по специальности «6D060600-Химия».

Научный консультант:
Заведующий лабораторией химии
стероидных соединений АО «НПЦ «Фитохимия»,
академик НАН РК, д.х.н., профессор **Б.И.Тулеуов**

Подпись академика НАН РК,
д.х.н., профессора Тулеуова Б.И.
заверяю:

Ученый секретарь
АО «НПЦ «Фитохимия» **О.В.Маслова**

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ҚАРАҒАНДЫ ҚАЛАСЫ АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ
РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН ГОРОД КАРАГАНДА АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР "ФИТОХИМИЯ"
ҒЫЛЫМИ-ӨНДІРІСТІК ОРТАЛЫҒЫ