

ОТЗЫВ

официального рецензента Кемельбекова Улана Сатыбалдыұлы на диссертационную работу Темиргазиева Бахтияра Сериковича на тему «Фитоэксдистероиды. Выделение, идентификация, синтез новых биологически активных соединений», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D060600 – Химия»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проскта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>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. регистрация №0115PK00185) и «Синтез, строение и биологическая активность новых водорастворимых производных полиоксистероидов» на 2018-2022 гг. (гос. регистрация №0118PK00011)</p>
2.	Важность для науки	Работа вносит /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта /не раскрыта	Изучение супрамолекулярных комплексов в настоящее время является актуальным и важным направлением науки. В работе представлен значительный объем экспериментальных данных с детальным обсуждением возможных центров координации. Научная новизна и вклад автора заключаются в разработке методов получения новых биологически активных водорастворимых производных полиоксистероидов.
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p>1) Высокий:</p>	Уровень самостоятельности автора оценивается как высокий. Соискатель самостоятельно выполнил анализ научной литературы.

		2) Средний;	и патентных источников, провёл экспериментальные и расчётные исследования, а также осуществил интерпретацию, обобщение и обсуждение полученных результатов. В двух публикациях в международных рейтинговых журналах диссертант является первым автором, что дополнительно подтверждает значительный личный вклад в выполненную работу.
		3) Низкий;	
		4) Самостоятельности нет	
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	Диссертант последовательно выстраивает логическую цепочку от общего к частному: сначала показана фундаментальная и прикладная значимость стероидных соединений, затем обоснован интерес к фитоэкдистероидам как перспективной группе биологически активных веществ. Далее корректно обозначены существующие ограничения (низкое содержание в природных источниках и слабая водорастворимость), что формирует научную проблему. Автор убедительно аргументирует выбор направления исследования — химическую модификацию в супрамолекулярные комплексы, как эффективные пути решения указанных проблем. Дополнительно усиливает актуальность связь с современными тенденциями фармацевтической химии (создание новых лекарственных форм, повышение биодоступности, использование циклодекстринов и других носителей). Отдельным преимуществом является привязка к практическим задачам:
		1) <u>Обоснована</u> ;	
		2) Частично обоснована;	
		3) Не обоснована.	

			<p>использование доступного растительного сырья Республики Казахстан, разработка более экономичных и наукоёмких технологий, получение новых биологически активных соединений.</p> <p>В целом актуальность темы обоснована полно, логично и соответствует современному уровню развития биоорганической и фармацевтической химии.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p>	<p>Название диссертации «Фитоэкидстероиды. Выделение, идентификация, синтез новых биологически активных соединений» отражено частично в представленном содержании.</p> <p>С одной стороны, ключевые элементы названия находят прямое подтверждение в структуре работы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • выделение — подробно представлено (раздел 2.1, а также экспериментальная часть); • идентификация — отражена через химическое изучение, спектроскопические методы, ЯМР, рентгеноструктурный анализ; • синтез — присутствует (например, получение производных, модификации, синтез отдельных соединений); • биологическая активность — рассмотрена (раздел 2.5, включая противовоспалительную и антиоксидантную активность). <p>Однако имеется важный аспект, который снижает степень соответствия:</p>
		<p>1) Отражает;</p>	
		<p>2) <u>Частично отражает;</u></p>	
		<p>3) Не отражает</p>	

			<ul style="list-style-type: none"> • Значительная часть работы посвящена супрамолекулярным комплексам с циклодекстринами (разделы 1.2, 2.3, 2.4), включая их получение, свойства, растворимость и биологическую активность. • Этот крупный и самостоятельный блок исследований не отражён в названии, хотя фактически занимает существенное место и является одним из центральных результатов работы. Название корректно отражает базовые направления (выделение, идентификация, синтез и изучение биологической активности фитостероидов), однако не охватывает в полной мере супрамолекулярный аспект (инкапсулирование, циклодекстриновые комплексы). В связи с этим соответствие содержания и названия следует оценить как <i>частичное</i>.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:	<p>Цель и задачи диссертационной работы соответствуют теме в целом, но не полностью, поэтому их следует оценить, как <i>частично соответствующие</i>.</p> <p>Тема диссертации: «Фитостероиды. Выделение, идентификация, синтез новых биологически активных соединений».</p> <p>В цели и задачах чётко отражены:</p> <ul style="list-style-type: none"> • выделение и идентификация фитостероидов (задача 1); • синтез (химическая модификация) (задача 4); • исследование биологической активности (задача 5);
		1) соответствуют;	
		2) <u>частично соответствуют</u> ;	
		3) не соответствуют	

			<ul style="list-style-type: none"> • Это напрямую соответствует ключевым элементам темы. <p>Несоответствие / избыточность относительно темы: <i>В цели значительное место занимает:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>супрамолекулярное инкапсулирование,</i> • <i>получение гидрофильных производных,</i> • <i>использование квантово-химических методов и виртуального скрининга (задача 3).</i> <p><i>Эти направления не отражены в формулировке темы, хотя фактически являются важной частью исследования. Цель и задачи охватывают содержание работы шире, чем заявленная тема. Основные элементы темы отражены, однако ряд существенных направлений (супрамолекулярные комплексы, инкапсулирование) выходит за её рамки. Поэтому соответствие оценивается как частичное.</i></p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p>	<p>В диссертации описан очень большой объем экспериментальной работы, результаты опубликованы около 10 статей и ряде тезисов конференций.</p>
		<p>1) полностью взаимосвязаны;</p>	<p>Структура работы отличается логичностью и последовательностью: каждый последующий раздел опирается на результаты предыдущего. Представленные положения обоснованы данными экспериментальной части и подтверждены как литературными источниками, так и полученными эмпирическими</p>
		<p>2) взаимосвязь частичная;</p>	
		<p>3) взаимосвязь отсутствует</p>	

			результатами.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	В работе использован широкий спектр физико-химических методов. Анализ современного состояния исследований по выделению, химической модификации и изучению биологической активности полиоксистероидов и их производных представлен в достаточном объёме. Вместе с тем представляется целесообразным продолжить исследования в данном направлении, уделив особое внимание более детальному изучению аспектов разработки новых фитопрепаратов, в частности полиоксистероидов, с заданными свойствами на основе циклодекстринов.
		1) <u>критический анализ есть</u> ;	
		2) анализ частичный;	
		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов	
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	Полностью новые результаты:
		1) полностью новые;	Проведено комплексное фитохимическое исследование <i>Serratula coronata</i> L. с количественным определением экистерона в разных фазах вегетации (п.1).
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	Впервые выполнена оптимизация процесса выделения экистерона с учётом различных методов экстракции и получены новые субстанции и стандартные образцы (п.2).
		3) не новые (новыми являются менее 25%)	Впервые выделен и охарактеризован D-пинитол из смолевки брагуйской с полным спектром ЯМР (п.3).
			Разработана стратегия целенаправленной химической модификации синтонов фитостероидов с использованием DFT и виртуального биоскрининга (п.4).
			Впервые изучено супрамолекулярное

		3) не новые (новыми являются менее 25%)	(количественное определение, использование стандартных аналитических методов), но в целом они подкрепляют новизну экспериментальных данных.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	<p>Техническая/технологическая: Разработаны новые методы выделения экидистероидов, оптимизированные технологические регламенты производства субстанций и рабочих стандартов.</p> <p>Экономическая: Определение растительного сырья как перспективного источника D-пинитола и других биологически активных веществ открывает путь к промышленно значимому производству с потенциальной экономической эффективностью.</p> <p>Управленческая: Предложены практические рекомендации по выбору растений-доноров, методам экстракции и супрамолекулярного инкапсулирования, что позволяет систематизировать процесс разработки фитопрепаратов.</p>
		1) <u>полностью новые;</u>	
		2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%);</u>	
		3) не новые (новыми являются менее 25%)	
6.	Обоснованность основных выводов	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)	Основные выводы диссертации обоснованы и достоверны, так как логически вытекают из результатов эксперимента, подкреплены количественными и качественными данными, а также соответствуют поставленным целям и задачам исследования
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:	Всего 5 положений выносимые на защиту: 1) Из растений природной флоры Казахстана и интродуцированного на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия» (<i>Serratula coronata</i> L.)
		7.1 Доказано ли положение?	
		1) доказано; 2) <u>скорее доказано;</u>	

процентное содержание соединения определяли от исходного количества растения или объема экстракта, поэтому является скорее доказанным;

3) С целью предварительного прогнозирования биологической активности, пространственного строения и реакционной способности выделенных основных фитостероидов 20-гидроксиэкдизона (20E), 2-дезоксидизона (2-DE) и 2-деокси-20-гидроксиэкдизона (2-DE-20E) 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 по данному положению диссертанту необходимо уточнить, что выносится на защиту так как применение этих программ для биоскрининга уже известно поэтому является скорее доказанным;

4) по данному положению трудно что-либо оценить так как не понятно, по изучению супрамолекулярных комплексов приведен большой объем экспериментальных данных, с подробным обсуждением возможных мест координации, но нигде в работе не приведено определение состава комплексов хоть каким-либо из общепринятых методов, хотя бы Job's

plot. Все рассуждения о составе даются только на основе сопоставления интенсивностей в протонных спектрах комплексов, что не всегда является надежным методом, в частности для комплексов, выход при получении которых (по данным автора) составляет более 90%. поэтому считаю скорее доказанным;

5) Проведение виртуального биоскрининга по программе PASS и экспериментального *in vivo* биоскрининга позволяют выявить, что супрамолекулярный комплекс 3-эпи-2-дезоксидизона 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-дезоксидизона с α -, β -, γ -циклодекстринами в данной дозе обладают данным видом активности, сопоставимой с действием препарата сравнения по данному положению диссертант пишет, что комплексы 2-дезоксидизона с α -, β -, γ -циклодекстринами в данной дозе обладают данным видом активности, сопоставимой с действием препарата сравнения тут следовало-бы привести в цифрах результаты в таком виде считаю скорее доказанным.

Все пять положений выносимые на защиту не являются тривиальными, но все положения, выносимые на защиту сказать новыми трудно, так как D-пинитол известное соединение;

Возможна практическая реализация в доклинических исследованиях,

			фармразработке и лекарственном дизайне. Положения подтверждены публикациями в международных индексируемых журналах и отечественных журналах списка КОКНВО РК.
8.	Принцип достоверности	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно подробно описана	В работе применён широкий спектр современных физико-химических и спектроскопических методов (ВЭЖХ, ЯМР 1H, 13C, HSQC, COSY, NOESY, рентгеноструктурный анализ, DFT-расчёты, виртуальный биоскрининг, <i>in vivo</i> биоскрининг). Для каждого направления эксперимента (выделение, идентификация, супрамолекулярные комплексы, биологическая активность) подробно описаны методы и условия проведения. Используемые методики соответствуют характеру исследуемых объектов и поставленным целям (фитоэкдистероиды, их производные и супрамолекулярные комплексы). Выбор методов позволяет достоверно получать количественные и качественные данные, на основании которых сделаны выводы.
	Достоверность источников и предоставляемой информации	1) <u>да;</u>	
		2) нет	
		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>	Все выводы подтверждены результатами синтеза, спектрального анализа (ВЭЖХ, ЯМР 1H, 13C, HSQC, COSY, NOESY, рентгеноструктурный анализ, DFT-расчёты, виртуальный биоскрининг), <i>in vivo</i> биотестирования. Каждый вывод опирается на конкретные экспериментальные данные: условия реакций, использованные реагенты и другие параметры. Это количественные
		2) нет	

			показатели, которые подтверждают воспроизводимость и надежность результатов.
		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):	Все теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности убедительно доказаны и подтверждены результатами проведенного экспериментального исследования.
		1) да;	
		2) нет	
		8.4 Важные утверждения подтверждены /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Привлечён обширный круг литературных источников (более двухсот), включая статьи в журналах, индексируемых в Scopus и/или Web of Science.
		8.5 Используемые источники литературы достаточны /не достаточны для литературного обзора	Для анализа состояния направления по химии полиоксистероидов, а также супрамолекулярной химии циклодекстринов, автор широко использует статьи химического, биологического и медицинского профиля.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Да
		1) да;	
		2) нет	
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	Да
		1) да;	
		2) нет	
9.3 Предложения для практики являются новыми?	Частично новые, смотрите раздел 11 замечания к диссертации.		
1) полностью новые;			
2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)			
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма:	Академическое письмо в диссертации в целом выполнено на среднем уровне: текст не структурирован, не логично построен и
		1) высокое;	
		2) среднее;	

		3) ниже среднего;	
		4) низкое.	<p>обоснован. В будущих работах автору рецензируемой диссертационной работы рекомендуется упрощать сложные предложения, разнообразить лексику и избегать повторов, сохраняя строгий академический стиль, логичность и научную точность изложения.</p>
11.	Замечания к диссертации	<p>Диссертационная работа посвящена актуальной тематике — выделению, идентификации и химической модификации фитостероидов с целью получения новых биологически активных соединений. Представленная работа характеризуется значительным объёмом выполненных экспериментальных исследований, включающих фитохимические, спектральные и расчётные методы. Результаты исследования апробированы в научных публикациях и докладах, что подтверждает их научную значимость.</p> <p>Работа в целом производит положительное впечатление, отличается комплексным подходом и представляет интерес как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения.</p> <p>Вместе с тем по работе имеются отдельные замечания и рекомендации, носящие, в основном, уточняющий и рекомендательный характер.</p> <p>Замечания по разделу ВЭЖХ 1. В представленных данных отсутствует информация о калибровочной кривой ВЭЖХ. Для повышения корректности количественного анализа рекомендуется привести калибровочную зависимость (не менее трёх точек), используемую для определения концентрации эрдистерона в исследуемых образцах.</p> <p>1. Рисунки 7, 8 и 9 представлены в виде хроматограмм, однако для повышения их информативности целесообразно дополнительно указать ряд параметров:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рисунок 7 - хроматограмма стандарта 20E (эрдистерона), выделенного из <i>Serratula coronata</i> L. (PCO). Желательно указать концентрацию стандартного раствора; • Рисунок 8 - хроматограмма экстракта (экстрагент - изобутиловый спирт, выход 20E - 13,86%). Желательно было иметь данные о концентрации вещества в анализируемом образце; • Рисунок 9 - хроматограмма экстракта (метод мацерации, экстрагент - 96,2% этанол, выход 20E - 12,03%). Аналогично, желательно указать концентрацию целевого соединения. <p>Указанные дополнения позволили бы более полно интерпретировать представленные результаты и сопоставить их между собой.</p> <p>2. Название таблицы 1: «Содержание эрдистерона в надземной части серпухи венценосной в зависимости от методов извлечения и фазы развития растения (в % от массы абсолютно сухого сырья) по данным ВЭЖХ».</p> <p>В связи с этим представляется целесообразным уточнить ряд моментов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для повышения прозрачности расчётов желательно привести данные по массе абсолютно сухого сырья или кратко описать методику пересчёта концентраций. 	

• В таблице приведены данные по 48 образцам. Для повышения обоснованности идентификации соединений рекомендуется дополнительно указать времена удерживания (t_R) соответствующих пиков.

• Также было бы полезно привести выходы экстрагируемых веществ, что позволило бы более полно оценить эффективность различных методов экстракции и сопоставить их с полученными значениями концентраций на разных фазах развития растения.

В целом представленные результаты представляют интерес и имеют практическую значимость. В то же время внесение указанных уточнений и дополнений позволит повысить воспроизводимость методики, прозрачность расчетов и убедительность интерпретации данных ВЭЖХ.

Замечания по разделу ЯМР и РСА.

ЯМР. По изучению супрамолекулярных комплексов приведен большой объем экспериментальных данных, с подробным обсуждением возможных мест координации, но нигде в работе не приведено определение состава комплексов хоть каким-либо из общепринятых методов, хотя бы Job's plot. Все рассуждения о составе даются только на основе сопоставления интенсивностей в протонных спектрах комплексов, что не всегда является надежным методом, в частности для комплексов, выход при получении которых (по данным автора) составляет более 90%.

РСА. На 74 странице диссертационной работы диссертант приводит: рисунок 21 – Схема синтеза триацетата (29) и тетраацетата (30) 20E и далее пишет, что для установления пространственного строения 2,3,22-ацетокси-14,20,25-гидрокси-5,9(H)-холест-7-ен-6-она (29) было проведено рентгеноструктурное исследование его трикристаллогидрата (29-1). Общий вид молекулы (29) показан на рисунке 22.

Тут невольно бросается в глаза отличие соединения под номером 29 на рисунке 21 и на рисунке 22, хотя эти соединения с одинаковыми шифрами, также на рисунке соединения 29 и 30 имеют отличие не только ацетатными группами и карбонильной группой которой отсутствует у 30 соединения.

Далее на 75 странице диссертационной работы в тексте и в таблице 17 диссертант приводит данные рентгеноструктурного исследования соединения 29-1, однако нигде ни приводит визуальное изображения данного соединения в результате чего возникает вопрос - соединение 29 и 29-1 это одно и то же соединение?

Учитывая размер внутренней полости β -ЦД составляет приблизительно 6,0–6,5 Å вызывает сомнение что между соединениями 29 и β -ЦД образование комплекса так как согласно визуальному изображению на странице 77 у соединения 29 атомы углеродов 11 и 7 находятся во внутренней полости циклодекстрина а расстояние между водородными атомами данных углеродов составляет почти 5,3 Å следовательно на межмолекулярные взаимодействия во внутренней полости ЦД не остаются пространство, так как самое минимальное расстояние межмолекулярных взаимодействий приблизительно 3–4 Å, а расстояние менее 3 Å это уже диапазоны для конкретных связей таких как водородные и тп., которые начинают резко преобладать силы отталкивания электронных оболочек, что в ЯМР исследованиях хорошо проявляются в виде химических сдвигов водородных атомов. Протоны, участвующие в водородных связях, испытывают сильное дезэкранирование, что приводит к сдвигу в слабое поле, в то время как свободные группы имеют

меньшие значения.

Резюмируя вышеупомянутое, для окончательного заключения о формировании комплекса приведенные ЯМР данные не достаточны для окончательного вывода о комплексообразовании между соединениями 29 и β -ЦД. Однозначный ответ дал бы РСА анализ монокристалла комплекса.

Далее замечания по тексту:

Стр. 10

Автор декларирует применение расчетных методов для разработки «стратегии по целенаправленной химической модификации фитостероидов». В работе эта стратегия нигде не обсуждается, приведены только результаты расчетов. И в чем заключается целенаправленность модификации, если в работе из производных проведено только ацетилирование 20-гидроксистероида?

Стр. 47

«Наличие сигналов при 4.2-4.9 м.д. не характерно для метиновой группы. Исходя из результатов масс-спектрометрии, данные виды сигналов характерны к пяти гидроксильным группам [241, 242].»

Причем масс-спектрометрия, если рассматривается ЯМР спектр?

[241] Anderson A.B., MacDonald D.L., Fischer H.O.L. The Structure of Pinitol // J.Am.Chem.Soc. – 1952. – Vol. 74, №6. – P. 1479-1480.

242 Плиев Т.Н. Молекулярная спектроскопия: в 5 т. – Владикавказ, 2004. – Т. 3. – 600 с.

Стр. 49

«Таким образом, в результате комплексного фитохимического изучения смолевки брагуйской помимо мажорного компонента 20-гидроксистероида, впервые выделено потенциально биологически активное соединение D-пинитол (23).»

Соединение D-пинитол известно ранее. Следует уточнить, что именно является новым результатом (например, выделение из данного растения).

Проведён квантово-химический анализ (геометрия, реакционные центры), однако отсутствует обсуждение практических выводов. Связь с последующими PASS-расчётами не раскрыта.

Стр. 50 – 57.

Проведён квантово-химический анализ (геометрия, реакционные центры), однако отсутствует обсуждение практических выводов. Связь с последующими PASS-расчётами не раскрыта. [253] Темиргазиев Б.С., Тулеуов Б.И., Адекенов С.М. и др. Квантово-химический DFT-подход к изучению фитостероидов-сигналов для региоселективных модификаций // Лекарственные препараты на основе природных соединений: сб. ст. – Ташкент, 2018. – С. 103-104.

Стр. 56.

«Супрамолекулярные комплексы включения 20E с циклодекстринами были получены взаимодействием эквивалентных количеств субстрата с рецепторами в этанольных растворах реагирующих веществ при 50°C в течение 5 ч с последующим выделением комплексов сушкой. Комплексы были также проверены на цитотоксичность с использованием анализа MTS на панели из семи раковых клеток линии и две

		<p>незлокачественные линии [255]».</p> <p>Описание получения комплексов требует уточнения. При простой сушке реакционной смеси корректность определения состава по ЯМР вызывает сомнение.</p> <p>Стр. 58. «Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров проведены для чистого 20E в $\text{DMSO-}d_6$ (15,5 мг чистого 20E в 0,5 мл воды)»</p> <p>Неясно, в каком растворителе записан спектр (вода или $\text{DMSO-}d_6$). Требуется уточнение.</p> <p>Стр. 60. «Данные ^1H-ЯМР спектра подтвердил только состав 1:1,8 комплекса 20E-2 (β-CD), который доказывает неполное образование, то есть более низкую стабильность 1:2 комплекса».</p> <p>Откуда взялось соотношение 1:1,8?</p> <p>«Поскольку аналогичные результаты мы наблюдали при комплексообразовании холестерина [258]».</p> <p>Ссылка [258] не относится к работам автора это не работа авторов [258] Kučáková K., Dolenský B. NMR study of complex of cholesterol with heptakis (2,3,6-tri-<i>o</i>-methyl)-β-cyclodextrin // Program and Abstract Book of the 19th International Cyclodextrin Symposium. – Tokyo: Sophia University, 2018. – P. 114.</p> <p>Стр. 76 «В качестве клатрата для получения композита на основе триацетата 20-гидроксиэйдизона использовался β-циклодекстрин в связи с его универсальными свойствами».</p> <p>Термин «клатрат» использован некорректно. В данном случае β-циклодекстрин выступает как «хозяин», а не клатрат.</p>
12.	<p>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>
13.	<p>Решение официального рецензента (согласно пункту 4.10 Положения о диссертационном совете Карагандинского</p>	<p>В целом диссертационная работа актуальна и соответствует её приоритетному направлению развития науки «Рациональное использование природных, в том числе водных ресурсов, геология, переработка, новые материалы и технологии, безопасные изделия и конструкции», утвержденному ВНТК при Правительстве РК придает ей научную и практическую значимость.</p> <p>Однако, необходимо учесть, высказанные замечания исправление которых позволит повысить уровень</p>

	университета имени академика Е.А. Букетова)	представления результатов и усилить аргументацию выводов. Решение: Резюмируя вышесказанное и необходимость исправлений вышеупомянутых рекомендую направить диссертацию на доработку.
--	---	--

Официальный рецензент:

Главный менеджер научно-исследовательского центра «Фармация»

Южно-Казахстанской медицинской академии, кандидат химических наук



Кемельбеков Улан Сатыбалдыұлы

ҚҰЖАТТАРДЫҢ ҚОЛДАРЫН АЙҚЫНДАЙМЫН

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН
МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫНЫҢ

КАДРЛЫҚ ҚЫЗМЕТ БӨЛІМІ