

## ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу  
**Темиргазиева Бахтияра Сериковича на тему «Фитоэксдистероиды. Выделение, идентификация, синтез новых биологически активных соединений», предоставленную 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	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).	Диссертационное работа выполнена при финансовой поддержке грантов Комитета науки МОН РК в рамках научных и научно-технических проектов. В частности, работа проводилась в рамках проектов: 1. «Поиск новых природных источников и разработка метода получения субстанции стероидных препаратов» на период 2015–2017 гг. (гос. регистрация № 0115РК00185); 2. «Синтез, строение и биологическая активность новых водорастворимых производных полиоксистероидов» на период 2018–2022 гг. (гос. регистрация № 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 проведенных автором исследований обусловлена тем, что полученные результаты представляют собой существенный вклад в развитие химии фитостероидов и химии координационных соединений. В частности, диссертационная работа способствует развитию нового направления, связанного с синтезом фармакологически активных комплексов на основе эксдистерона и структурно родственных ему соединений с использованием комплексообразователей.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий</u> ;	Степень самостоятельности выполнения диссертационной работы следует оценить, как высокую.

*Резерв*

		<p>2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.</p>	<p>Основные результаты исследования получены автором лично. Личный вклад соискателя заключается в постановке и проведении экспериментальных исследований, разработке и оптимизации методов экстракции и синтеза, установлении структуры полученных соединений с использованием современных физико-химических методов анализа, а также в систематизации, анализе и обобщении литературных данных по теме исследования.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>обоснована</u>; 2) <u>частично обоснована</u>; 3) <u>не обоснована</u>.</p> <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u>; 2) <u>частично отражает</u>; 3) <u>не отражает</u>.</p>	<p>Актуальность и востребованность диссертационной работы обусловлены расширением сфер применения фитостероидов и возрастанием научного интереса к данному классу растительных метаболитов. Диссертационная работа ориентирована на разработку наукоёмких и экономически эффективных технологий получения супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных лекарственных форм на основе фитостероидов, что имеет существенное значение для развития фармацевтической отрасли Республики Казахстан.</p> <p>Содержание диссертационной работы, посвященной оптимизации методов выделения и идентификации фитостероидов из растительного сырья, а также теоретическому и экспериментальному изучению направленного синтеза новых биологически активных соединений на их основе, полностью соответствует заявленной теме диссертации. Работа последовательно раскрывает как методологические аспекты выделения и идентификации биологически активных соединений, так и разработку инновационных подходов к созданию новых фармакологически значимых соединений, демонстрируя целостный и логически выстроенный исследовательский подход.</p>

*Мисс*

4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:

- 1) соответствуют;
- 2) частично соответствуют;
- 3) не соответствуют.

Поставленная цель диссертационной работы – оптимизация способа выделения фитостероидов из растительного сырья, направленный синтез на их основе и исследование новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных производных с высокой биологической активностью и задачи: провести фитохимические исследования по выделению и идентификации фитостероидов из дикорастущих растений флоры Казахстана и интродуцированных на коллекционном участке АО НПЦ «Фитохимия», оптимизировать процесс извлечения 20-гидроксистерона из перспективного вида растения – сверхпродукента целевого мажорного фитостерона, прогнозирование биологической активности, пространственного строения и реакционной способности выделенных фитостероидов – основных синтонов для химической модификации с применением виртуального биоскрининга и современных методов квантово – химических расчетов, направленная химическая модификация фитостероидов и установление их тонкого строения, провести *in vivo* биоскрининг полученных новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных производных фитостероидов полностью соответствуют ее теме.

4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:

- 1) полностью взаимосвязаны;
- 2) взаимосвязь частичная;
- 3) взаимосвязь отсутствует.

Все разделы и положения диссертационной работы последовательно и логично взаимосвязаны. В работе прослеживается внутреннее единство её структуры, при этом каждый раздел направлен на решение комплекса теоретических и практических задач: поиск новых растительных источников фитостероидов, оптимизация методов выделения 20-гидроксистерона и сопутствующих фитостероидов, а также направленная химическая модификация и биоскрининг полученных производных.

Алексей



		<p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);  3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>фармакологическими свойствами. Применение супрамолекулярного взаимодействия и гидрофильного инкапсулирования фитостероидов с промышленно доступными циклодекстринами вносит значимый вклад в решение ряда практических задач современной фармацевтической отрасли.</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 (куолилатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p>	<p>Все результаты диссертационной работы подтверждены применением современных физико-химических методов, включая ИК- и УФ-спектроскопию, <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР, рентгеноструктурный анализ и высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ).</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:  1. <i>Положение-1</i>  Из растений природной флоры Казахстана и интродуцированного на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия» (<i>Serratula coronata</i> L.) выделено и идентифицировано 4 фитостероида и 1 циклический полиол - D-пинитол: 20-гидроксизекдизон (эксдистерон) из <i>Serratula coronata</i> L., 2-дезоксизекдизон из <i>Silene cretaceae</i> Fisch., 2-дезоксизекдизон из <i>Silene fruticulosa</i> (Pall) Schischk., 3-эпи-2-дезоксизекдизон из <i>Acanthophyllum gypsophiloides</i> Regel. и D-пинитол из <i>Silene brahuica</i> Boiss. Несмотря на некоторые технологические и препаративные сложности (низкие выходы эксдистероидов в растениях), с целью достоверности и воспроизводимости результатов, все эксперименты по их экстракции хроматографическому выделению и синтезам на их основе проведены троекратно и статистически обработаны.</p>	<p>1. <i>Положение-1</i>  Из надземной части растений природной флоры Казахстана выделено и идентифицировано 4 фитостероида, а также циклический полиол D-пинитол: 20-гидроксизекдизон (эксдистерон) из <i>Serratula coronata</i> L., 2-дезоксизекдизон из <i>Silene cretaceae</i> Fisch., 2-дезоксизекдизон из <i>Silene fruticulosa</i> (Pall) Schischk., 3-эпи-2-дезоксизекдизон из <i>Acanthophyllum gypsophiloides</i> Regel. и D-пинитол из <i>Silene brahuica</i> Boiss.</p>

*Handwritten signature*

	<p>7.1 Доказано ли положение?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>доказано</u>;</li> <li>2) скорее доказано;</li> <li>3) скорее не доказано;</li> <li>4) не доказано;</li> <li>5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</li> </ol> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) да;</li> <li>2) <u>нет</u>;</li> <li>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</li> </ol> <p>7.3 Является ли новым?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>да</u>;</li> <li>2) нет;</li> <li>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</li> </ol> <p>7.4 Уровень для применения – широкий</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) узкий;</li> <li>2) средний;</li> <li>3) <u>широкий</u>;</li> <li>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</li> </ol> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>да</u>;</li> <li>2) нет;</li> </ol>	<p>7.1. Доказано  <i>В экспериментальной части диссертации описаны методы хроматографического выделения и очистки фитостероидов и полиола из указанных растений, а также их идентификация с использованием современных физико-химических методов анализа. Все эксперименты проводились в трёхкратной повторности, а полученные данные подвергались статистической обработке, что обеспечивает их достоверность и воспроизводимость.</i></p> <p>7.2 Не тривиальное  <i>Методы выделения исходных фитостероидов из различных растительных источников и их количественные выходы имеют индивидуальные особенности.</i></p> <p>7.3 Новое  <i>Все исходные индивидуальные фитостероиды и полиол D-пинитол были впервые выделены из указанных дикорастущих растений флоры Казахстана, а также из интродуцированных образцов, выращенных на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия».</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  <i>Результаты диссертационного исследования по растительным источникам выделенных фитостероидов могут быть широко применены в фармацевтической промышленности Республики Казахстан в качестве растительного сырья.</i></p> <p>7.5 Доказано в статье  <i>Результаты выделения фитостероидов и полиола опубликованы в статьях: Temirgaziev B.S., Tuleiov B.I., Kozhanova A.M. et al. «Supramolecular Complexes of 3-Epi-</i></p>
--	--	---

*Ю.С.С.*

	<p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p> <p>2. Положение-2  <i>Оптимальные условия выделения экдистерона – мажорного фитоекдистероида Serratula coronata L., при температуре 80°C 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.</i></p> <p>7.1. Доказано ли положение  1) <u>доказано</u>;  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;</p>	<p><i>2-deoxyecdysone with Cyclodextrins and Their Anti-Inflammatory Activity // Russian Journal of General Chemistry. 2019. –V.89. –№3. –P.424-428 (Q4 (WoS), 27% (Scopus)). Akhmetkarimova Zh.S., Temirgazyev B.S. Растительные эдкдистероиды: химическая структура и биологическая активность. // Eurasian Journal of Applied Biotechnology. - 2021, №2. - P. 1-22 (КОКШВО МНВО РК)»</i></p> <p>2. Положение-2  <i>Оптимизирован метод выделения 20-гидроксиэкдизона (экдистерона) - основного компонента надземной части Serratula coronata L. - путем подбора наиболее эффективных способов экстракции сырья в зависимости от фазы вегетации растения. Установлено, что содержание эдкдистерона последовательно уменьшается от начала вегетационного периода до плодоношения, что подтверждается результатами ВЭЖХ анализа суммарных экстрактивных веществ. Оптимальные условия выделения мажорного фитоекдистероида из Serratula coronata L. при варьировании температуры от 20 до 105 °C и времени экстракции от 3 до 24 часов в фазе вегетации растения обеспечивают стабильный выход вещества на уровне 2,9%. Особенно эффективным является экстрагирование при 80 °C в течение 3 часов, которое также обеспечивает выход 2,9%, что подтверждает промышленную ценность данного растительного сырья как источника эдкдистерона.</i></p> <p>7.1. Доказано  <i>Экстракты Serratula coronata L., полученные с использованием варьирования различных технологических методов, анализировались с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии для</i></p>
--	--	--

*Юсуп*

		<p>7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?  1) да;  2) <u>нет</u></p> <p>7.4 Уровень для применения:  1) узкий;  2) средний;  3) <u>широкий</u></p>	<p><i>количественного определения содержания эрдистерона с целью выявления условий, обеспечивающих максимальный выход целевого компонента в зависимости от фазы вегетации растения и применяемого способа экстракции.</i></p> <p>7.2 Не тривиальное  <i>Распределение эрдистерона в культуре лекарственного растения <i>Serratula coronata</i> L., выращиваемого на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия», изучалось на различных стадиях его развития: вегетация, начало бутонизации, бутонизация, начало цветения, цветение, начало плодоношения, плодоношение, начало отмирания и отмирание.</i></p> <p>7.3 Новое  <i>В диссертации впервые приведены данные по оптимизации выхода и количественного анализа эрдистерона в перспективном растительном сырье <i>Serratula coronata</i> L., учитывающие влияние различных методов экстракции, а также типа и концентрации применяемого экстрагента.</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  <i>На основании данных, представленных в диссертации, рекомендуется использовать надземную биомассу <i>Serratula coronata</i> L., выращенную на коллекционном участке АО «НПЦ «Фитохимия», а также у других производителей фитопрепаратов, для получения эрдистерона - субстанции, которая используется в составе многих актопротекторных растительных препаратов и может служить ценным рабочим стандартным образцом.</i></p>
--	--	---	--

*Мещеряков*

		<p>7.5 Доказано ли в статье?  1) да;  2) нет</p> <p>3. Положение-3  С целью предварительного прогнозирования биологической активности, пространственного строения и реакционной способности выделенных основных фитоэкдистероидов 20-гидроксиэкдизона (20E), 2-дезоксизэкдизона (2-ДЕ) и 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдизона (2-ДЕ-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.</p> <p>7.1. Доказано ли положение  1) доказано;  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;</p>	<p>7.5 Доказано в статье  <i>Результаты по оптимальным условиям выделения экдистерона из Serratula coronata L. доказаны опубликованием в статье Temirgaziev B.S., Tuleuov U.B., Tuleuov B.I., Baizhigit E.A. et al. «Optimization of the technology for obtaining ecdysterone from Serratula coronata L. by varying the extraction methods and growth phases // Bulletin of the Karaganda University. Chemistry series. - 2018. -№2(90). –P.45-50 (Scopus)»</i></p> <p>3. Положение-3  Проведена предварительная оценка прогнозируемая биологической активности, пространственной структуры и реакционной способности основных фитоэкдистероидов (20-гидроксиэкдизон, 2-дезоксизэкдизон и 2-дезоксиз-20-гидроксиэкдизон) с использованием методов виртуального биоскрининга (PASS Online) и квантово-химических расчетов (DFT/B3LYP, базис 6-31G, программа GAUSSIAN 09). Полученные результаты подтвердили их перспективность для дальнейшего применения в качестве синтонов в синтетических исследованиях.</p> <p>7.1. Доказано  В диссертации впервые применены полуэмпирический метод функционала плотности DFT/B3LYP для оценки реакционной способности технологически доступных фитоэкдистероидов и метод виртуального биоскрининга (PASS Online), позволяющий предварительно прогнозировать их биологическую активность.</p>
--	--	--	---

*Юсупов*

		<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>7.2 Не тривиальное  <i>На основании полученных данных, в том числе с использованием впервые примененного метода функционала плотности для фитостероидов, можно заключить, что увеличение числа гидроксильных групп влияет на реакционную способность и физические свойства молекул.</i></p> <p>7.3 Новое  <i>В диссертации впервые рассчитаны теоретические параметры структур 20-гидроксиэйдизона, 2-дезоксизэйдизона и 2-дезоксиз-20-гидроксиэйдизона методом DFT/B3LYP, включая полную энергию, константы вращения и дипольные моменты, а с помощью программы PASS Online для каждого соединения проведено прогнозирование биологической активности, которое показало их потенциальные антиишемические, гепатопротекторные, антиостеопоротические, иммуностимулирующие, противовоспалительные и противовирусные свойства.</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  <i>Полученные результаты, включая данные о реакционной способности фитостероидов, имеют важное значение для выделения технологически доступных эйдистероидов из растений и подтверждают их целесообразность в качестве реакционноспособных синтонов для проведения направленных химических модификаций. Кроме того, по результатам виртуального биоскрининга стероидных молекул с использованием программы PASS Online показано, что все исследованные соединения обладают потенциалом для дальнейшего углубленного изучения в биологических тест-системах с целью разработки новых оригинальных</i></p>
--	--	---	---

*Мещеряков*

		<p>7.5 Доказано ли в статье?  1) да;  2) нет</p> <p>4. Положение-4  Разработанная стратегия целенаправленного модифицирования фитостероидов 20E, 2-ДЕ, 2ДЕ-20E, предварительно модифицированного производного 20E – 2,3,22-триацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9 (H) – холест – 7 – ен – 6 – она и редкого эпимера 3-эти-2-дезоксидизона (3E-2ДЕ) и полигидрокси - структурно схожего циклического полиола D-пинитола с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>-, 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстринами (2-ГП-<math>\beta</math>-ЦД) и динатриевой солью глицерризиновой кислоты (<math>\text{Na}_2\text{GA}</math>) привела к синтезу 20 новых супрамолекулярных комплексов. Тонкие строения всех полученных комплексов включения (КВ) в различных стехиометрических соотношениях: 3 КВ 20E с <math>\alpha</math>-, <math>\gamma</math>- и 2-ГП-<math>\beta</math>-ЦД, а также 2 КВ с <math>\beta</math>-ЦД соотношениях 1:1 (20E-<math>\beta</math>-ЦД) и 1:2 (20E-<math>\beta</math>-ЦД) соответственно; 3 внутриполостных КВ 2-ДЕ с</p>	<p>препаратов, проявляющих антиишемическую и гепатопротекторную активности.</p> <p>7.5 Доказано в статье  Результаты, полученные с использованием квантово-химического DFT-подхода для изучения синтонов - 2-дезоксидизона, 2-дезоксидистерона и эйдистерона, а также их прогнозирование биологической активности методом виртуального биоскрининга (PASS Online) опубликованы в статье  Tulevov B.I., Temirgaziev B.S. et al. Supramolecular Complex of 20-Hydroxyecdysone-3-acetate with <math>\beta</math>-Cyclodextrin and its Biological Activity // Russian Journal of General Chemistry. - 2020. -V.90. -№12. -P.2258-2263 (Q4 (WoS), 27% (Scopus))»</p> <p>4. Положение-4  - Сочетанием методов математического прогнозирования биологической активности (PASS) и квантово-химических расчетов (DFT/B3LYP/6-31G) разработаны подходы для целенаправленной химической модификации фитостероидов и управления биологической активностью синтезированных композитов.  - Впервые с использованием 20-гидроксидизона синтезированы новые супрамолекулярные инкапсулированные водорастворимые комплексы включения с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>- и <math>\gamma</math>-циклодекстринами. ЯМР-спектроскопия показала, что эйдистерон взаимодействует с циклодекстрином с образованием надмолекулярных комплексов стехиометрии 1:1 или 1:2. Установлено, что инкапсулированный комплекс эйдистерона с <math>\beta</math>-циклодекстрином обладает</p>
--	--	--	--

Юсупов

	<p><math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>- и <math>\gamma</math>-ЦД в соотношениях 1:1; 2 КВ 2ДЕ-20Е с <math>\beta</math>-ЦД в соотношениях 1:1 и 1:2; 1 внутрисполостной комплекс состава 1:1 с охватом бокового алифатического хвоста 3Е-2-ДЕ с <math>\beta</math>-ЦД и 1 комплекса с внешним взаимодействием, с <math>\gamma</math>-ЦД 1 внутрисполостной комплекс состава 1:2 охватывающий боковой алифатический хвост и фрагменты стеранового углеродного скелета молекулы 3-Е-2-ДЕ и с 2-ГП-<math>\beta</math>-ЦД получен 1 комплекс со внешними структурными особенностями состава 1:2; 1 комплекс 3-ацетокси производного 20Е с <math>\beta</math>-ЦД состава 1:1, 4 КВ D-тинитола с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>- и 2-ГП-<math>\beta</math>-ЦД в соотношениях 1:1; 2 механокомпозитов 20Е с 2-ГП-<math>\beta</math>-ЦД и <math>\text{Na}_2\text{GA}</math> состава 1:10 подтверждены данными двумерных корреляций спектров ЯМР <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> TOCSY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^1\text{H}</math> ROESY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMQC и <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMBC.</p>	<p>растворимостью в воде в 100 раз выше, чем исходное соединение.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- На основе 3-эпи-2-дезоксизэкдизона синтезированы четыре новых супрамолекулярных комплекса включения с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>- и 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстринами. ЯМР-спектроскопия показала образование смешанных супрамолекул с соотношением 3 молекулы стероида на 4 молекулы <math>\alpha</math>- или <math>\beta</math>-циклодекстринов, 4 на 5 молекул 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстрина и 1:1 с <math>\gamma</math>-циклодекстрином.</li> <li>- Впервые на основе 2-дезоксидеокси-20-гидроксизэкдизона (выделенного из смолевки кустарничковой) и 2-дезоксизэкдизона синтезированы четыре новых водорастворимых инкапсулированных комплекса включения с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>-, <math>\gamma</math>- и 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстринами различного стехиометрического состава. Структуры комплексов подтверждены данными двумерной ЯМР-спектроскопии (<math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> TOCSY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^1\text{H}</math> ROESY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMQC, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMBC).</li> <li>- На основе синтезированного синтона 2,3,22-триацетокси-14,20,25-тригидрокси-5,9(Н)-холест-7-ен-6-она получен новый супрамолекулярный комплекс с <math>\beta</math>-циклодекстрином. Пространственное строение синтона подтверждено рентгеноструктурным анализом.</li> <li>- Впервые на основе 20-гидроксизэкдизона синтезированы комплексы с 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстрином и динатриевой солью глицирризиновой кислоты. ЯМР-спектроскопия в дейтерированной воде показала состав и структуру комплексов. Установлено, что комплекс экдистерона с 2-НР-<math>\beta</math>-CD демонстрирует трехкратное улучшение растворимости в воде по сравнению с исходным соединением.</li> <li>- Впервые путем супрамолекулярного взаимодействия антидиабетического и гипогликемического D-тинитола с</li> </ul>
--	---	--

М.С.С.

		<p>7.1. Доказано ли положение</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>доказано</u>;</li> <li>2) скорее доказано;</li> <li>3) скорее не доказано;</li> <li>4) не доказано;</li> </ol> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>да</u>;</li> <li>2) <u>нет</u></li> </ol> <p>7.3 Является ли новым?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>да</u>;</li> <li>2) <u>нет</u></li> </ol>	<p>циклодекстринами синтезированы водорастворимые смешанные комплексы состава 1:1, структуры которых подтверждены ЯМР <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> спектроскопией (HSQC, COSY, NOESY).</p> <p>- Изучение гидрофильности супрамолекулярного комплекса 20-гидроксизидизона с динатриевой солью глицирризиновой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии показало, что его растворимость в воде в 2,5 раза превышает растворимость комплекса 20E+<math>\beta</math>-CD. Для комплекса с 2-гидроксипропил-<math>\beta</math>-циклодекстрином наблюдается трехкратное повышение растворимости 20E по сравнению с 20E+<math>\beta</math>-CD.</p> <p>7.1 Доказано</p> <p>Тонкие структуры всех синтезированных супрамолекулярных комплексов включения на основе вышеуказанных фитостероидов доказаны данными двумерных корреляций спектров ЯМР <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> TOCSY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^1\text{H}</math> ROESY, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMQC, <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> HMBC и ЯМР- <math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> (HSQC, COSY, NOESY) спектроскопии.</p> <p>7.2 Не тривиальное</p> <p>Диссертантом впервые реализована новая стратегия исследования, предусматривающая комплексное использование современных методов квантовой химии и математического прогнозирования биологической активности для последующего целенаправленного синтеза новых водорастворимых инкапсулированных производных фитостероидов.</p> <p>7.3 Новое</p> <p>Синтез ранее не описанных водорастворимых супрамолекулярных комплексов фитостероидов с <math>\alpha</math>-,</p>
--	--	---	--

*Александр*

		<p>7.4 Уровень для применения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) узкий;</li> <li>2) средний;</li> <li>3) <u>широкий</u></li> </ol> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>да</u>;</li> <li>2) нет</li> </ol>	<p><i>β-, γ- и 2-гидроксипропил-β-циклодекстринами, а также с динатриевой солью глицирризиновой кислоты различного стехиометрического состава. Впервые установлены их стехиометрия, структура и пространственное строение с использованием ЯМР-спектроскопии (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 2D) и рентгеноструктурного анализа. Показано значительное повышение растворимости фитоэкдистероидов и возможность управления их биологической активностью, что представляет собой ранее не описанный результат.</i></p> <p>7.4 Уровень для применения – широкий  <i>Разработанные методики получения водорастворимых супрамолекулярных инкапсулированных комплексов на основе технологически доступных растительных фитоэкдистероидов могут находить широкое применение как в Республике Казахстан, так и 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 фитоэкдистероидов доказаны опубликованием в статьях: Temirgazyev B.S. et al. «Bioavailability and structural study of 20-hydroxyecdysone complexes with cyclodextrins // Steroids. - 2019. -V.147. -P.37-41 (Q4 (WoS), 56% (Scopus)), Temirgazyev B.S. et al. Obtaining and investigation of supramolecular inclusion complex of 2-deoxy-20-hydroxyecdysone with γ-cyclodextrin by NMR-spectroscopy method // Chemical Journal of Kazakhstan. -2018. -№2 (62). -P.36-44 (KOKCHBO MHBO PK), Temirgazyev B.S. et al. Supramolecular Self-assembly of D-pinitol with cyclodextrines // Chemical Journal of Kazakhstan. -2018. -</i></p>
--	--	---	--

*А.С.С.*

№3 (63). –P.202-207 (КОКШВО МНВО РК), Kozhanova A.M., Temirgazyev B.S. at el. 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)»

#### 5. Положение-5

Проведение виртуального биоскрининга по программе PASS и экспериментального in vivo биоскрининга позволяют выявить, что супрамолекулярный комплекс 3-эпи-2-дезоксизэйдизона с  $\beta$ -циклодекстрином в дозе 25 мг/кг обладает выраженной противовоспалительной активностью и превышает препарат сравнения «Диклофенак натрия» в 1,6 раз, а комплексы 2-дезоксизэйдизона с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -циклодекстринами в данной дозе обладают данным видом активности, сопоставимой с действием препарата сравнения.

#### 7.1. Доказано ли положение?

- 1) доказано;
- 2) скорее доказано;
- 3) скорее не доказано;
- 4) не доказано;

#### 7.2 Является ли тривиальным?

- 1) да;
- 2) нет

#### 5. Положение-5

Биологические испытания синтезированных образцов показали, что комплекс эйдистерона с  $\gamma$ -циклодекстрином демонстрирует выраженную антирадикальную активность, сопоставимую с эффектом бутилгидроксианизола (БНА). Комплекс 3-эпи-2-дезоксизэйдизона с  $\beta$ -циклодекстрином при дозе 25 мг/кг проявляет высокую противовоспалительную активность, превышая эффект препарата сравнения «Диклофенак натрия» в 1,6 раза. При этом комплексы 2-дезоксизэйдизона с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринами в той же дозе также обладают достоверной противовоспалительной активностью, сопоставимой с действием препарата сравнения.

#### 7.1 Доказано

В диссертации представлены акты испытаний, подтверждающие противовоспалительную активность (Приложение В), а также акты исследования антиоксидантной и антирадикальной активности комплексов эйдистерона (Приложение Г).

#### 7.2 Не тривиальное

Противовоспалительная активность комплексов включения эйдистерона, 2-дезоксизэйдизона и 3-эпи-2-дезоксизэйдизона с  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстринами оценивалась in vivo на модели острой экссудативной реакции, тогда как антиоксидантная и

Исслед

		<p>7.3 Является ли новым? 1) да; 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) да; 2) нет</p>	<p><i>антирадикальная активность комплексов экидистерона с <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>- и <math>\gamma</math>-циклодекстринами исследовалась в условиях <i>in vitro</i>.</i></p> <p>7.3 Новое <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 <i>Результаты проведенного биоскрининга открывают возможности для расширения ассортимента применяемых водорастворимых субстанций и разработки новых высокоэффективных противовоспалительных фитопрепаратов с избирательным и пролонгированным действием.</i></p> <p>7.5 Доказано в статье <i>Результаты по проведению биологических испытаний доказаны опубликованием в статьях: Темиргазиев Б.С. и др. «Синтез, ЯМР-спектроскопическое исследование <math>\alpha</math>-, <math>\beta</math>- и <math>\gamma</math>-циклодекстриновых комплексов включения 2-дезоксизкидизона и их противовоспалительная активность // Макрогетероциклы. -2020. – Выпуск 13(3). –С.292-297. ( Q4 (WoS) 24% (Scopus))</i></p>
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) да; 2) нет.</p> <p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных</p>	<p>Для достижения научных результатов в диссертационной работе применялись современные методы исследования. В экспериментальной части подробно описаны методики выделения и хроматографического разделения фитостероидов, а также способы синтеза супрамолекулярных комплексов.</p> <p>При получении основных результатов диссертационной работы использовался комплекс современных физико-</p>

		<p>методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет.</p>	<p>химических и вычислительных методов, а также подходы виртуального и экспериментального биоскрининга. В частности, применялись ИК- и УФ-спектроскопия, <math>^1\text{H}</math>- и <math>^{13}\text{C}</math>-ЯМР (COSY, TOCSY, ROESY, HMQC, HMBC), масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, ВЭЖХ, квантово-химические расчеты, прогнозирование биологической активности методом PASS, а также <i>in vivo</i> биоскрининг полученных производных.</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;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Все результаты диссертационной работы обоснованы и подтверждены с использованием экспериментальных исследований и биоскрининга.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>В диссертационной работе использованы актуальные и достоверные источники, включающие 291 ссылку, в том числе собственные работы автора, на основании которых обоснованы основные положения исследования.</p>
		<p>8.5 Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.</p>	<p>Использованные источники позволяют всесторонне охватить и проанализировать отечественную и зарубежную литературу по теме исследования.</p>
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Диссертантом разработана оригинальная исследовательская стратегия, базирующаяся на интегрированном использовании современных методов квантовой химии и математического прогнозирования PASS биологической активности. Применение данного подхода позволило обосновать методы направленного синтеза новых водорастворимых производных фитостероидов с их последующей биологической оценкой. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие и решение ряда ключевых теоретических</p>

*Handwritten signature*

		<p>проблем современной биоорганической и фармацевтической химии.</p> <p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:  1) да;  2) нет.</p> <p>9.3 Предложения для практики являются новыми:  1) <u>полностью</u> новые;  2) частично новые (новыми являются 25-75%);  3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Диссертантом предложен лабораторный технологический регламент реализации комплексного безотходного метода получения биологически активных экидистероидов и флавоноидов из растения <i>Serratula coronata</i> L. Существенную научно-практическую ценность представляет разработка водорастворимых инкапсулированных систем на основе фитоэкидистероидов с применением доступных циклодекстринов, которые могут быть эффективно использованы в фармацевтическом производстве в качестве субстанций и лекарственных форм с прогнозируемыми свойствами. Кроме того, диссертантом впервые получен водорастворимый комплекс включения 3-эпи-2-дезоксизкидона с <math>\beta</math>-циклодекстрином, обладающий потенциалом в качестве противовоспалительного агента, что существенно расширяет перспективы практического использования синтезированных соединений в фармакологии.</p> <p>Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, являются новыми и обладают значительным потенциалом для практического применения в фармацевтической промышленности Республики Казахстан, а также в области фармакологии.</p>
10.	Качество написания и оформления	<p>Качество академического письма:  1) <u>высокое</u>;  2) среднее;  3) ниже среднего;  4) низкое.</p>	<p>Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне и отличается высоким качеством академического письма: материал изложен логично, последовательно и с соблюдением научного стиля. Полученные результаты представлены в аргументированной и доказательной форме. Оформление работы, включая таблицы, рисунки и библиографические ссылки, соответствует</p>

Юсеев

		установленным требованиям и обеспечивает удобство восприятия представленного материала.
11.	Замечания к диссертации	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. На каком основании был произведен выбор растений <i>Serratula coronata</i> L., <i>Silene cretaceae</i> Fisch., <i>Silene fruticulosa</i> (Pall.) Schischk., <i>Acanthophyllum gypsophiloides</i> Regel. и <i>Silene brahuica</i> Boiss. для выделения целевых компонентов?</li> <li>2. На каком основании были выбраны температуры экстрагирования (20, 80 и 105 °С), учитывая, что при нагревании выше 60 °С биологически активные вещества могут подвергаться структурным изменениям?</li> <li>3. Было бы целесообразно включить в таблицу 2 данные по экстракции для каждого экстрагента при продолжительности 3 и 24 часа, что сделало бы представление информации более наглядным.</li> <li>4. Автор, на стр. 45 указывает на содержание полифенолов в <i>Serratula coronata</i> L. (5,0%), а на стр. 49 - на выделение D-пинитола из <i>Silene brahuica</i> Boiss. В связи с этим целесообразно уточнить, почему в работе не приведены сведения о других вторичных метаболитах, обнаруженных в остальных исследованных растениях?</li> <li>5. По какой причине для синтетических исследований в качестве модулирующих агентов были выбраны исключительно только различные циклодекстрины?</li> <li>6. В работе диссертантом с применением виртуального биоскрининга в программе PASS изучалась противовоспалительная активность, однако неясно, почему не были проведены исследования специфических видов активности, таких как анаболическая и адаптогенная, которые присущи экидистерону и большинству экидистероидов.</li> <li>7. В диссертационной работе присутствуют орфографические и стилистические ошибки, опечатки, отдельные неудачные формулировки, а в Главе «Обсуждение результатов» слишком часто повторяется выражение «с целью».</li> </ol>
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)	Общее количество статей по теме диссертации составляет 9 работ, включая 5 статей в научных изданиях, рекомендованных КОКСНВО МНВО РК, и 4 статьи в международных рецензируемых изданиях, индексируемых в базе Scopus. Кроме того, представлены 11 тезисов на республиканских и международных конференциях. Научный уровень публикаций докторанта по теме исследования оценивается как высокий.
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 4.10 Положения о диссертационном совете Карагандинского национального	Диссертационная работа Темиргазиева Бахтияра Сериковича на тему «Фитоэкидистероиды: выделение, идентификация и синтез новых биологически активных соединений», представленная на соискание степени доктора философии (PhD), полностью соответствует требованиям пункта 4.10 Положения о диссертационном совете Карагандинского национального исследовательского университета имени академика Е.А. Букетова по

Исслед

