

**Письменный отзыв официального рецензента
на диссертационную работу Оразбаевой Перизат Зарухановны
на тему: «Химический состав и биологические свойства ультразвукового экстракта тимьяна ползучего флоры Центрального
Казахстана, перспективы его применения в медицине»,
представленную на соискание степени доктора филологии (PhD) по специальности
БД110400 - «Фармация»**

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки и/или государственным программам: 1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемой(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 исследование по теме: «Химический состав и биологические свойства ультразвукового экстракта тимьяна ползучего флоры Центрального Казахстана, перспективы его применения в медицине» соответствуют приоритетному направлению развития фармацевтической и медицинской промышленности, Комплексному плану на 2020-2025 годы» (Распоряжение Премьер-Министра Республики Казахстан от 6 октября 2020 года № 132-р, п.30 - проработка вопроса организации производства препаратов с использованием лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Казахстан). Диссертационная работа выполнена в рамках двух внутривузовских проектов: «Комплексное изучение биологически активных веществ определенных представителей рода <i>Thymus</i> L., произрастающих на территории Казахстана для создания эффективных отечественных фитопрепаратов на их основе»; «Разработка состава и технологии получения новых лекарственных средств противомикробного и отхаркивающего действия на основе некоторых представителей рода <i>Thymus</i> L.».
2	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не	Диссертационная работа является существенным вкладом в развитии науки. Важность данной работы заключается в

	раскрыта	<p>том, что в процессе ее выполнения было проведено комплексное изучение лекарственного растения тимьяна ползучего (<i>Thymus serpyllum</i> L.) флоры Центрального Казахстана и на его основе разработаны фармацевтические растительные субстанции, перспективные для применения в медицине.</p> <p>Фармакопейные виды тимьяна (<i>Thymus</i> L.) широко применяются в официальной и народной медицине как антибактериальные, противовоспалительные, отхаркивающие, спазмолитические, желчегонные и мочегонные средства. Сравнительное исследование химического состава, фармакологического профиля биологически активных веществ тимьяна ползучего, произрастающего в разных условиях на территории Центрального Казахстана с целью получения отечественных растительных субстанций фармакопейного качества является весьма важным и актуальным.</p>
3	<p>Принцип самостоятельности</p> <p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Высокий</u>; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет 	<p>Уровень самостоятельности диссертационной работы высокий. Все результаты диссертационного исследования получены соискателем самостоятельно, личное участие диссертанта не вызывает сомнений. Написаны и оформлены все разделы диссертации, осуществлен анализ и интерпретация полученных данных, подготовлены научные публикации по результатам исследований. Основные достижения работы апробированы и представлены на научных конференциях. Принципы и правила академической честности полностью соблюдены – результаты не содержат заимствований и являются оригинальными.</p>
4	<p>Принцип внутреннего единства</p> <p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Обоснована</u>; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована. 	<p>Актуальность диссертационного исследования обоснована глубиной поиска литературных источников, охватывающих 167 печатных работ отечественных и зарубежных ученых, глубоким и детальным анализом этих работ, в результате которого были выявлены основные</p>

		<p>направления планируемой работы. Актуальным вопросом является расширение сырьевой базы лекарственных растений на основе их всестороннего комплексного исследования, выделения из них новых индивидуальных соединений с установлением их структуры, получение активных фармацевтических субстанций для производства качественных, безопасных препаратов.</p>
<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>Отражает</u>; 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p>		<p>Основное содержание диссертационной работы полностью соответствует заявленной теме диссертации, поставленной цели: исследование химического состава и биологических свойств ультразвуковых экстрактов двух хемотипов тимьяна ползучего (<i>Thymus serpyllum</i> L.) флоры Центрального Казахстана, разработка нового лекарственного средства на их основе.</p> <p>Содержание глав диссертации, объем информации, их логическая последовательность, выводы и заключение подтверждаются завершенностью работ.</p>
<p>4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>		<p>Цель работы - исследование химического состава и биологических свойств ультразвуковых экстрактов двух хемотипов тимьяна ползучего (<i>Thymus serpyllum</i> L.) флоры Центрального Казахстана, разработка нового лекарственного средства на их основе. Основные задачи диссертационного исследования соответственно направлены на решение цели диссертации и их выполнение подтверждено соответствующими выводами.</p> <p>Все результаты по выполнению цели и задач обобщены в выводах.</p>
<p>4.4 Все разделы и положения диссертации полностью логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>		<p>Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: - обзор литературы раскрывает современное состояние изученности растения рода <i>Thymus</i> L. биологическая активность и фармацевтико-технологические аспекты биологически активных веществ и эфирных масел; - экспериментальная часть включает фармакологическое</p>

		<p>изучение тимьяна ползучего (<i>Thymus serpyllum</i> L.), химический состав полифенольных соединений ультразвуковых экстрактов двух хемотипов тимьяна ползучего, биологические свойства и перспективы создания на их основе растительных фармацевтических субстанций;</p> <p>- выводы и заключения в полном объеме резюмируют содержание положений, представленных на защиту.</p> <p>Предложенные автором новые решения аргументированы, критически проанализированы и оценены по сравнению с известными решениями и установлены современные принципами по разработке потенциальных фармацевтических продуктов согласно требованиям ФвД.</p>
<p>5</p> <p>Принцип новизны</p> <p>научной</p>	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) <u>критический анализ</u> есть;</p> <p>2) анализ <u>частичный</u>;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p> <p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> <p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Научные результаты и положения являются полностью новыми. Это подтверждается наличием Патента РК № 34245 на изобретение от 26.03.2020 г. «Способ получения ультразвукового экстракта из тимьяна ползучего (<i>Thymus serpyllum</i> L.), обладающего антибактериальным действием в отношении <i>Helicobacter pylori</i>», Евразийского патента № 036266 от 20.10.2020 г. «Способ получения ультразвукового экстракта из тимьяна ползучего (<i>Thymus serpyllum</i> L.), обладающего антибактериальным действием в отношении <i>Helicobacter pylori</i>» и опубликованной статьей «Antimicrobial activity of ultrasonic extracts of two chemotypes of <i>Thymus serpyllum</i> L. of Central Kazakhstan and their polyphenolic profiles» в журнале, входящем в базу данных Scopus Q3.</p> <p>Выводы, резюмирующие основные результаты исследования обоснованы экспериментальными исследованиями автора, являются новыми. Степень новизны выводов, внутреннее единство и логическая</p>

	<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <u>полностью</u> новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>последовательность прослеживается по всему содержанию работы.</p> <p>Технологические решения в диссертационной работе являются новыми и обоснованными, это подтверждается тем, что запатентованы способ получения экстракта с применением ультразвукового воздействия успешно апробирован и внедрен на базе Научно-исследовательского центра НАО «МУК», с последующим выпуском пилотных серий.</p>
<p>6 Обоснованность основных выводов</p>	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направленный подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Все основные выводы достаточно хорошо обоснованы, имеют весомые доказательства, которые подтверждены экспериментальными данными морфолого-анатомических, химических, фармацевтико-технологических, фармацевтических исследований. Обоснованность научных результатов и заключений определяется как достаточная, базируется на валидности использованных современных методов анализа и квалификации оборудования.</p>
<p>7 Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдележности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>доказано</u>;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) <u>нет</u></p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p>	<p>7.1 Положения, выносимые на защиту доказаны. Обоснованность полученных результатов подтверждается тем, что в них отражены современные подходы комплексного фармаконостического исследования, вклучающего сравнительный фармаконостический, фитохимический, токсикологический анализ двух образцов травы тимьяна ползучего (<i>Thymus serpyllum</i> L.) с использованием инструментальных физико-химических методов анализа и валидированных методик.</p> <p>7.2 Положения не являются тривиальными, поскольку обладают новизной.</p> <p>7.3 Да, данные положения являются новыми.</p> <p>7.4 Уровень применения – широкий, поскольку рассмотренные в диссертации практические положения могут быть использованы в сфере высшего и</p>

	<p>2) средний; 3) широкий 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>послевузовского профессионального образования и в практической фармации. 7.5 Да, доказано. Доказательства новизны научных положений представлены в охраноспособных документах и научных статьях в рецензируемых журналах. Результаты исследования представлены в 13 научных публикациях, в том числе: статья в международном журнале, входящем в базу данных Scopus -1; статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан-3; тезисы в материалах международных научно-практических конференций - 9; Евразийский патент - 1, патент Республики Казахстан - 1.</p>
<p>8 Принцип достоверности Достоверность источников предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии – обоснован: 1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p>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>; 2) нет</p> <p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием: 1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>В диссертационной работе соблюден единый методологический принцип достоверности. Представленная методология позволяет надлежащим образом проводить исследования, описана в соответствующем разделе диссертационной работы. полностью отвечает требованиям Комитета по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.</p> <p>При выполнении диссертационного исследования автором были применены современные высокопрецизионные методы, технологические методы: экстракция, с применением ультразвука, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ/УФ, ВЭЖХ/МС), газовая хроматография (ГХ/ПИД), хромато-масс-спектрокопия (ГХ/МС), ультрафиолетовая (УФ) спектрофотометрия.</p> <p>Теоретические и практические выводы, выявленные взаимосвязи структуры веществ, активности доказаны и подтверждены экспериментальными данными. Основные положения четко сформулированы и выводы отражают</p>

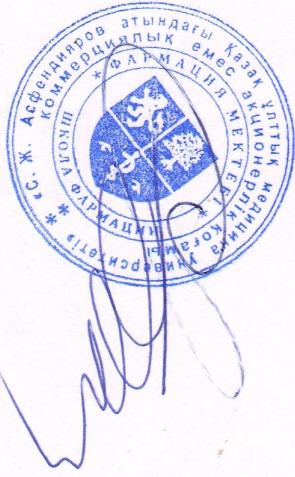
	<p>8.4 Важные утверждения подтверждены /частично подтверждены /не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p> <p>8.5 Использованные источники литературы достаточны / не достаточны для литературного обзора</p>	<p>сущность результатов работы.</p> <p>Каждое научное утверждение обосновано, имеет ссылку на достоверные литературные источники.</p> <p>Использованные источники литературы достаточны для литературного обзора. Список литературы включает 167 источников. Из них большинство опубликованы за последние 10 лет в рецензируемых научных изданиях.</p>
<p>Принцип практической ценности</p>	<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: 1) да; 2) нет</p>	<p>Теоретическая значимость данной работы не вызывает сомнений, результаты фармакологического анализа могут быть использованы в учебном процессе в рамках реализации образовательных программ по специальности «Фармация» и «Технология фармацевтического производства».</p> <p>Диссертация имеет практическое прикладное значение. Результаты комплексного исследования лекарственного растения тимьяна ползучего (<i>Thymus serpyllum</i> L.) флоры Центрального Казахстана, разработанные фармацевтические растительные субстанции перспективны для производства лекарственных средств:</p> <ul style="list-style-type: none"> - разработан проект НД на лекарственное растительное сырье «Тимьян ползучий трава»; - экстракты двух хемотипов тимьяна ползучего, произрастающего на территории Карагандинской области, рекомендуются в качестве растительной субстанции для производства отечественных лекарственных средств для лечения и профилактики заболеваний, в том числе вызванных <i>Helicobacter pylori</i>; - впервые разработанная инновационная технология получения экстракта тимьяна ползучего с применением ультразвука апробирована и внедрена в производство. Данная технология позволяет увеличить выход готового продукта и его качество;

		<p>- разработан проект НД на растительную субстанцию «Тимьяна ползучего экстракт сухой»;</p> <p>- разработан и утвержден лабораторный регламент на получение субстанции «Тимьяна ползучего экстракт сухой» (ПР-005491-МК-04-21);</p> <p>- на базе Научно-исследовательского центра НАО «МУК» организован выпуск опытных партий субстанции «Тимьяна ползучего экстракт сухой» с целью дальнейшего фармакологического исследования.</p>
	<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Предложения для практики являются полностью новыми и могут быть рекомендованы для широкого внедрения в фармацевтическую практику, учитывая полученные результаты, впервые:</p> <p>- проведено сравнительное фармакологическое изучение лекарственного растительного сырья тимьяна ползучего (<i>Thymus serpyllum</i> L.), заготовленного в регионе Центрального Казахстана. Определены критерии качества ДРС в соответствии с требованиями ГФ РК и Фармакопей ЕАЭС. Установлены значительные отличия двух хемотипов травы тимьяна ползучего по количеству и компонентному составу эфирного масла, количественному содержанию основных групп биологически активных веществ;</p> <p>- разработана технология получения растительной субстанции из ДРС путем интенсификации процесса ультразвуком - новый способ получения экстракта из тимьяна ползучего (<i>Thymus serpyllum</i> L.), обладающего антибактериальным действием в отношении <i>Helicobacter pylori</i> запатентован.</p> <p>- исследован химический состав полифенольных соединений экстрактов двух хемотипов тимьяна ползучего методом ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС/МС, всего идентифицировано и количественно определено фенольных соединений - 15, из которых фенольные</p>

		<p>кислоты – 5, флавоноиды - 10;</p> <p>- установлено, что экстракт тимьяна ползучего, полученный новым способом из ЛРС горно-лесного массива Каркаралинска обладает выраженным бактерицидным действием в отношении <i>Helicobacter pylori</i>, также проявляет выраженную антимикробную активность в отношении пяти штаммов бактерии <i>Грам (+)</i> (двух линий штаммов <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Micrococcus luteus</i>, <i>Bacillus subtilis</i>), двух штаммов <i>Грам (-)</i> бактерий (<i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>);</p> <p>- выявлено, что экстракт тимьяна ползучего, полученный новым способом из ЛРС Корнеевских лесов, обладает выраженным бактерицидным действием в отношении <i>Helicobacter pylori</i> и проявляет выраженную антимикробную активность только в отношении трех штаммов <i>Грам (+)</i> бактерий (двух линий штаммов <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, при этом, вызывает задержку роста культур <i>Micrococcus luteus</i>, <i>Bacillus subtilis</i>, <i>Vacillus cereus</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Streptococcus ruogenes</i>), двух штаммов <i>Грам (-)</i> бактерий (<i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>), а также задержку роста культуры гриба <i>Candida albicans</i>;</p> <p>- установлено методом <i>in vivo</i>, что новые экстракты двух хемотипов тимьяна ползучего обладают противовоспалительной активностью сопоставимой с препаратом сравнения диклофенаком натрия;</p> <p>- экстракт, полученный из ЛРС горно-лесного массива Каркаралинска обладает отхаркивающим действием сопоставимым с препаратом сравнения «Бронхикум С», тогда как экстракт из ЛРС Корнеевских лесов уступает по действию препарату сравнения «Бронхикум С»;</p> <p>- изучена безопасность новых экстрактов методом <i>in vivo</i>, установлено, что ультразвуковые экстракты двух</p>
--	--	--

		<p>ХЕМОТИПОВ ТИМЬЯНА ПОЛУЗУЧЕГО ОТНОСЯТСЯ К V КЛАСС ТОКСИЧНОСТИ, НЕ ОБЛАДАЮТ МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ.</p>
<p>10 Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Диссертационная работа имеет высокое качество академического письма. Материал диссертации представлен на достаточном уровне, изложен грамотно, лаконичным языком. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению не выявлено. Таким образом, диссертационная работа Оразбаевой Перизат Зарухановны, представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 - «Фармация» по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.</p>

Официальный рецензент:
декан Школы фармации НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова»,
д.фарм.н., профессор



Сакипова З.Б.