

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО РЕЦЕНЗЕНТА
на диссертационную работу Хамитовой Акжонас Ермековны на тему:
«Синтез и исследование активных фармацевтических субстанций
на основе азотсодержащих гетероциклических соединений»,
представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 - «Фармация»

№ 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 проекта 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>Тема диссертации согласуется с положениями Комплексного плана по развитию фармацевтической и медицинской промышленности Республики Казахстан на 2020-2025 годы и Долгосрочной Стратегии развития Казахстана «Казахстан-2030», предусматривающих развитие химии и наукоемких производств, отечественной фармацевтической промышленности. Разработка технологии синтеза оригинальных фармацевтических субстанций на основе азотсодержащих гетероциклических соединений пиперидина и морфолина отвечает задачам импортозамещения и укрепления научно-технологического потенциала Республики Казахстан.</p> <p>Диссертационная работа выполнена в рамках внутривузовского гранта № 0121РКИ0177 на 2022–2024 гг. по теме «Химическая разработка и исследование активных фармацевтических субстанций на основе азотсодержащих гетероциклических соединений».</p> <p>Диссертационная работа посвящена теоретическому обоснованию биологической активности азотсодержащих гетероциклических соединений, получению и исследованию новых оригинальных фармацевтических субстанций, изучению их физико-химических, фармакологических свойств и стабильности, что полностью отвечает стратегическим задачам</p>

			развития медицинской и фармацевтической науки. Диссертационное исследование соответствует приоритетному направлению развития науки - «Науки о жизни и здоровье» (в части разработки новых лекарственных средств и биологически активных соединений), утверждённому Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан.
2.	Важность для науки	Работа вносит / не вносит существенный вклад в науку, а ее важность Хорошо раскрыта / не раскрыта	Диссертационная работа вносит существенный вклад в фармацевтическую науку в плане развития теоретических подходов к обоснованию направлений поиска новых активных молекул и экспериментального исследования их биологической активности и фармацевтико-химических свойств, расширяет существующие научные представления о создании и исследовании биологически активных соединений. Её важность для фармацевтической науки и практики хорошо раскрыта.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) высокий ; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Уровень самостоятельности диссертанта оценивается как высокий. Автором самостоятельно проведена оценка потенциальной биологической активности азотсодержащих гетероциклических соединений, выполнены экспериментальные исследования, проведена статистическая обработка и интерпретация полученных данных, сформулированы положения, выносимые на защиту.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) обоснована ; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность диссертационного исследования убедительно обоснована. Диссертантом показана необходимость получения и исследования новых фармацевтических субстанций для развития отечественной фармацевтической науки и производства и обеспечения потребностей здравоохранения.

		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) отражает; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертации отражает заявленную тему. Главы диссертации содержат материалы по синтезу, стандартизации и оценке стабильности синтезированных соединений, изучению токсичности и биологической активности синтезированных соединений.
		4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель и задачи исследования полностью соответствуют теме диссертации, обеспечивают внутреннее единство работы и направлены на её всестороннее раскрытие.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Разделы и положения диссертации логично взаимосвязаны, представлены последовательно и обеспечивают достижение поставленной цели и логическую завершенность работы.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	Теоретические положения и результаты экспериментальных исследований диссертанта убедительно аргументированы с позиции научной новизны и практической значимости по сравнению с современными научными данными. Обзор литературных источников носит аналитический характер, проведен критический анализ современного состояния проблемы создания новых лекарственных средств на основе гетероциклических соединений.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) Полностью новые; 2) Частично новые (новыми являются 25-75%); 3) Не новые (новыми являются	Диссертантом впервые теоретически обосновано направление поиска потенциальных лекарственных средств в ряду азотсодержащих гетероциклических соединений пиперидина и морфолина, синтезированы гидразоны α -метил- β -(N-пиперидил) и -(N-морфолил)пропановой кислоты, изучены их

		менее 25%).	физико-химические и фармако-токсикологические свойства, разработаны критерии и нормы качества. Совокупность полученных научных результатов позволяет квалифицировать их как обладающие полной научной новизной.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) Полностью новые; 2) Частично новые (новыми являются 25-75%); 3) Не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации являются полностью новыми: они сформулированы на основе разработанных диссертантом теоретических положений и проведенных на высоком научно-методическом уровне экспериментальных исследований и отражают новые научные результаты, полученные диссертантом.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) Полностью новые; 2) Частично новые (новыми являются 25-75%); 3) Не новые (новыми являются менее 25%).	Предложенные диссертантом фармацевтические решения являются полностью новыми, так как позволили получить новые потенциальные лекарственные средства. Научная новизна результатов диссертации подтверждена патентами на изобретение и на полезную модель.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах, обеспечены глубоким критическим анализом научных публикаций по теме диссертации, подтверждены результатами всесторонних экспериментальных исследований и их статистической обработкой. Материалы исследований, представленные в диссертации, являются достаточными для обоснования сформулированных положений.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:	

		<p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p>	<p>Положение 1. Результаты подтверждены использованием современных программных методов прогнозирования, представлены количественные показатели, проведена их интерпретация и сопоставление с экспериментальными данными, что свидетельствует о корректности и воспроизводимости выводов.</p> <p>Положение 2. Результаты разработки и оптимизации условий синтеза подтверждены выходами реакций, физико-химическими характеристиками и спектральными данными.</p> <p>Положение 3. Структура соединений подтверждена данными ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии, проведён анализ характерных сигналов и функциональных групп, что позволяет достоверно установить строение синтезированных веществ. Валидация разработанных аналитических методик стандартизации полученных соединений выполнена в соответствии с фармакопейными требованиями. Стабильность полученных соединений подтверждена экспериментальными данными и их статистической обработкой.</p> <p>Положение 4. Результаты изучения безопасности и фармакологической активности синтезированных соединений являются достоверными и методологически обоснованными, базируются на достаточном количестве экспериментальных данных и подтверждаются статистической обработкой.</p>
		<p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p>	<p>Положение 1. Результаты прогнозирования <i>in silico</i> биологической активности не являются тривиальными, так как исследования выполнены применительно к новым соединениям оригинальной химической структуры</p> <p>Положение 2. Обоснование оптимальных условий синтеза новых оригинальных соединений и установление их структуры является новым научным результатом и не является тривиальным.</p> <p>Положение 3. Разработка критериев и норм качества новых производных азотсодержащих гетероциклических соединений</p>

			<p>пиперидина и морфолина как потенциальных лекарственных средств, а также методик их определения не являются трициклами, требуют исследовательского подхода.</p> <p>Положение 4. Исследование фармако-токсикологических свойств новых соединений не является трициклами, так как требует теоретического обоснования дизайна исследований и интерпретации полученных оригинальных экспериментальных данных.</p>
		<p>7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p>	<p>Положение 1. Новизна обусловлена тем, что прогнозирование выполнено для впервые синтезированных соединений с оригинальной химической структурой.</p> <p>Положение 2. Новизна заключается в получении ранее неописанных производных, оптимизации условий их синтеза и доказательстве структуры.</p> <p>Положение 3. Новизна заключается в обосновании критериев и норм качества новых соединений и разработке новых методик для их определения.</p> <p>Положение 4. Фармако-токсикологические свойства новых соединений изучены впервые.</p>
		<p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p>	<p>Положение 1. Результаты прогнозирования биологической активности могут быть использованы в дальнейших исследованиях для поиска потенциальных лекарственных средств.</p> <p>Положение 2. Теоретические и экспериментальные подходы к оптимизации условий синтеза новых производных азотсодержащих гетероциклических соединений могут быть использованы в научно-исследовательской и производственной деятельности при разработке и производстве аналогичных соединений.</p> <p>Положение 3. Результаты стандартизации и изучения стабильности могут быть использованы при дальнейших</p>

			<p>исследованиях по разработке нормативной документации на синтезированные и на аналогичные соединения и при разработке технологии получения и стандартизации их лекарственных форм.</p> <p>Положение 4. Результаты имеют значение для дальнейших доклинических исследований и отбора перспективных соединений.</p>
		<p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>Основные результаты отражены в опубликованных диссертантом научных работах, патентах на изобретения и на полезную модель.</p>
8.	<p>Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации.</p>	<p>8.1 Выбор методологии обоснован или методология достаточно подробно описана:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Методология исследования научно обоснована, соответствует цели и задачам исследования, определяет научный подход, дизайн и методы исследования. Описание объектов и методик химического синтеза, идентификации и стандартизации соединений, фармако-токсикологических исследований является достаточно подробным для воспроизводимости результатов.</p>
		<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Результаты диссертации получены с применением современных методов исследования, адекватных поставленным задачам: <i>in silico</i>-прогнозирование, органического синтеза, физико-химических и фармако-токсикологических методов. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с применением современных компьютерных технологий.</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): 1) да; 2) нет.	Теоретические положения и выводы, выявленные закономерности доказаны, базируются на достаточном экспериментальном материале, подтверждены данными физико-химических и фармако-токсикологических исследований.
		8.4 Важные утверждения подтверждены/ частично подтверждены/ не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Важные научные положения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу. Обзор литературы отражает современное состояние фармацевтических исследований в области производных пиперидина и морфолина как лекарственных средств в аспекте их получения и биологической активности. Ссылки на литературу приведены корректно.
		8.5 Использование источники литературы достаточны/ недостаточны для литературного обзора.	В диссертации приведено 119 источников современной научной литературы, что характеризует достаточный уровень для аналитического обзора литературы и решения поставленных задач.
9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет.	Теоретическая значимость диссертации заключается в обосновании методологии поиска, синтеза, стандартизации и изучения биологической активности потенциальных лекарственных средств - производных пиперидина и морфолина.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных	Полученные результаты имеют высокую вероятность применения на практике при проведении доклинических исследований и фармацевтической разработке лекарственных форм новых лекарственных средств - производных пиперидина и

		результатов на практике: 1) да ; 2) нет.	морфолина.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые ; 2) частично новые (новыми являются 24-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Предложения для практики являются полностью новыми, о чем свидетельствуют полученные диссертантом патенты на изобретение и полезную модель, характеризующие фармакологическую активность полученных соединений, а также свидетельство об авторском праве «Общая схема получения гидразидов и гидразонов β-аминопропановой кислоты пиперидина и мофолина» и «Синтез и исследование активных фармацевтических субстанций на основе гетероциклических соединений».
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое ; 2) ниже среднего; 3) низкое.	Качество академического письма высокое, стиль изложения материала является научным, последовательным и логичным, структура диссертации соответствует установленным требованиям
11.	Замечания к диссертации	1) При интерпретации ИК-спектров, представленных на рис.25 и рис.26, отсутствуют ссылки на литературные данные 2) Хотелось бы видеть в работе рентгено-структурный анализ полученных соединений 3) Для упаковки полученных фармацевтических субстанций диссертант рекомендует в спецификациях качества банки из бесцветного стекла (таблицы 14, 15, 16), однако при описании условий хранения указывает на необходимость защиты от света. Более целесообразно использовать для упаковки банки из темного стекла. Отмеченные замечания носят уточняющий характер, не снижают качества исследований и не влияют на основные положения и выводы диссертации.	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень	По теме диссертации опубликованы 12 научных работ, в том числе 2 статьи в международном рецензируемом научном журнале, входящем в базу данных SCOPUS и WoS Core Collection, 3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Диссертантом получены: 1 патент Республики Казахстан на изобретение, 2 патента Республики Казахстан на полезную модель; 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты,	

	каждой статьи докторанта по теме исследования)	охраняемые авторским правом. Научный уровень публикаций диссертанта является высоким и свидетельствует о широкой апробации результатов исследования. Научные публикации отражают экспериментальный материал, теоретические положения и выводы диссертации.
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Диссертационная работа Хамитовой Акжонас Ермековны на тему: «Синтез и исследование активных фармацевтических субстанции на основе азотсодержащих гетероциклических соединений» на соискание степени доктора (PhD) по специальности 8D10102 - «Фармация» полностью соответствует всем требованиям Комитета по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Республики Казахстан, а ее автор Хамитова Акжонас Ермековна заслуживает присуждения степени доктора (PhD) по специальности 8D10102 - «Фармация».

Официальный рецензент:

Заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук, профессор



С. Егорова

Егорова Светлана Николаевна

Подпись *д.фарм.н. профессора*
Егорова С.Н. заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н. И.Г. Мустафин
« 12 » мая 20 26 г.