

ПИСЬМЕННЫЙ 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 (PhD) по специальности **8D10102 - «Фармация»**

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	<p>Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам</p>	<p>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 научной технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</p>	<p>Тема диссертационного исследования согласуется с положениями Комплексного плана по развитию фармацевтической и медицинской промышленности Республики Казахстан на 2020-2025 годы и стратегического документа Стратегия развития Казахстана до 2030 года, предусматривающих увеличение объемов производства отечественной фармацевтической продукции и расширение ассортимента лекарственных средств национального производства. Разработка новых фармацевтических субстанций на основе азотсодержащих гетероциклических соединений отвечает задачам импортозамещения и укрепления научно-технологического потенциала Республики Казахстан.</p> <p>Диссертационное исследование соответствует приоритетному направлению развития науки - «Науки о жизни и здоровье» (в части разработки новых лекарственных средств и биологически активных соединений), утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан.</p>
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 науку. Актуальность, научная новизна и практическая значимость исследования раскрыты в полном объеме и подтверждены полученными

			результатами.
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) высокий; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет. 	<p>Уровень самостоятельности диссертационного исследования оценивается как высокий. Автором самостоятельно выполнены основные этапы научного исследования, проведён анализ и обоснование полученных результатов.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) обоснована; 2) частично обоснована; 3) не обоснована. <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) отражает; 2) частично отражает; 3) не отражает. <p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют. <p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует. <p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты 	<p>Актуальность диссертационного исследования является обоснованной. Автор аргументированно раскрывает значимость разработки новых фармацевтических субстанций в контексте развития отечественной фармацевтической отрасли и современных тенденций медицинской науки.</p> <p>Содержание работы отражает заявленную тему и охватывает синтез, прогнозирование, исследование свойств и оценку биологической активности соединений.</p> <p>Сформулированные цель и задачи логически вытекают из темы и направлены на получение и исследование новых производных гетероциклических соединений.</p> <p>Структура работы последовательна, разделы логически дополняют друг друга от теоретического обоснования до экспериментальных результатов и их анализа.</p> <p>Автором проведено сопоставление полученных результатов с известными подходами, обоснованы преимущества предложенных соединений и способов их получения. Предложенные автором решения аргументированы, сопоставлены с литературными источниками и оценены с позиции научной новизны и практической значимости.</p>

5.	Принцип научной новизны	<p>других авторов; 4) анализ отсутствует.</p> <p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Представленные научные результаты обладают научной новизной, поскольку в рамках диссертационного исследования впервые осуществлён комплексный подход, включающий <i>in silico</i> прогнозирование биологической активности, токсичности и фармакокинетических параметров, а также синтез ранее не описанных производных пиперидина и морфолина. Дополнительно впервые получены экспериментальные данные по их биологической активности, фармакологическому потенциалу, стабильности и стандартам качества.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Выводы диссертационной работы базируются на оригинальных экспериментальных и расчетных данных. Они отражают впервые установленную взаимосвязь между структурными особенностями синтезированных гидразидов и гидразонов и их биологической активностью, а также подтверждают перспективность ряда соединений как потенциальных биологически активных веществ. Новизна выводов обусловлена тем, что они не дублируют известные литературные данные, а формируют новые научные положения, основанные на собственных исследованиях авторов.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обособанными: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>В диссертационной работе разработаны и научно обоснованы новые технологические подходы к синтезу гидразидов и гидразонов производных пиперидина и морфолина, включая оптимизацию условий реакций, выбор параметров процесса и обеспечение воспроизводимости получения целевых соединений. Кроме того, предложены подходы к стандартизации и контролю качества синтезированных субстанций, а также установлены условия их стабильного хранения. Все предложенные решения подтверждены экспериментальными данными, включая</p>

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).	результаты валидации, аналитического контроля и исследований стабильности, что свидетельствует об их научной и практической обоснованности. Все основные выводы диссертационной работы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах и являются достаточно обоснованными. Достоверность результатов подтверждается использованием современных методов исследования, включая <i>in silico</i> моделирование, ИК-спектрометрию, ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, ВЭЖХ-УФ анализ, исследования стабильности и комплекс фармакологических испытаний. Выводы логически вытекают из представленных экспериментальных данных, согласуются с поставленными целью и задачами исследования и подтверждаются результатами оценки биологической активности, токсичности и фармакокинетических параметров синтезированных соединений. Научная обоснованность результатов также подтверждается наличием патентов, свидетельств об авторском праве и внедрением результатов исследования в образовательный процесс.
7.	Основные выносимые на защиту положения,	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано ; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.	Положение 1. Результаты подтверждены вычислительными данными по биологической активности, токсичности и ADME-параметрам исследуемых соединений. Положение 2. Экспериментально получены и оптимизированы условия синтеза целевых соединений, обеспечивающие их воспроизводимое получение. Положение 3. Разработаны спецификации качества и получены экспериментальные данные по стабильности соединений.

		<p>Положение 4. Положение доказано на основании данных неклинических исследований аналгетической и антимикробактериальной активности, а также оценки токсичности.</p>
	<p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p>	<p>Нет</p>
	<p>7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p>	<p>Положение 1. Положение является новым, так как впервые выполнено комплексное прогнозирование для данных соединений. Положение 2. Новизна заключается в том, что впервые получены и оптимизированы условия синтеза указанных производных. Положение 3. Положение является новым, так как впервые разработаны спецификации качества и изучена стабильность данных соединений. Положение 4. Положение является новым, поскольку впервые проведена комплексная оценка биологической активности и безопасности синтезированных соединений.</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. Средний уровень применения, результаты могут использоваться для предварительного отбора потенциально активных соединений. Положение 2. Широкий уровень применения, так как разработанные условия синтеза могут быть использованы при получении аналогичных соединений. Положение 3. Средний уровень применения, результаты применимы для стандартизации и контроля качества подобных соединений. Положение 4. Широкий уровень применения, так как данные могут быть использованы в дальнейших неклинических исследованиях.</p>
	<p>7.5 Доказано ли в статье?</p>	<p>Основные результаты отражены в статьях,</p>

		<p>1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>опубликованных в материалах зарубежных баз данных Web of science или Scopus и в журналах, входящих в Перечень изданий, рекомендованных КОКСНВО МНВО РК.</p>
8.	<p>Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации.</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) да; 2) нет.</p>	<p>Выбор методологии исследования является обоснованным и соответствует поставленным цели и задачам диссертации. Методологический подход включает последовательное применение <i>in silico</i> моделирования, органического синтеза, спектральных методов анализа, хроматографических методов, а также неклинических фармакологических исследований. Используемые методы описаны достаточно подробно и обеспечивают воспроизводимость 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: 1) да; 2) нет.</p>	<p>При выполнении диссертационной работы использованы современные методы научных исследований, включая компьютерное моделирование биологической активности, токсичности и ADME-параметров, а также современные физико-химические и фармакологические методы анализа.</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): 1) да; 2) нет.</p>	<p>Теоретические положения и выводы диссертации подтверждены результатами экспериментальных исследований, включая синтез соединений, спектральное подтверждение структуры, фармакологические испытания и оценку токсичности. Полученные экспериментальные данные согласуются с теоретическими предположениями и подтверждают выявленные закономерности.</p>
	<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную публикацию</p>		<p>Ключевые положения диссертационной работы обоснованы с привлечением актуальных научных источников, включая современные публикации в области синтеза гетероциклических</p>

	литературу.	соединений, фармакологического скрининга и доклинических исследований. Исползованная литература является релевантной, достоверной и соответствует современному уровню развития исследуемой области.
	8.5 Использование источники литературы достаточноны / не достаточноны для литературного обзора.	Библиографический список является репрезентативным и включает достаточное количество современных научных источников, отражающих состояние изучаемой проблемы. Исползованные литературные данные обеспечивают полноценное обоснование актуальности, научной новизны и методологической базы исследования.
9.	Принцип практической ценности	Диссертация расширяет представления о структуре и биологической активности азотсодержащих гетероциклических соединений, а также выявляет закономерности «структура–активность» для производных пиперидина и морфолина.
	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет.	
	9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет.	Полученные результаты имеют практическую значимость, так как включают синтез новых соединений с подтверждённой биологической активностью, разработку условий синтеза, стандартизацию и оценку стабильности, что обеспечивает основу для дальнейших прикладных исследований.
	9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 24-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Практические предложения основаны на впервые разработанных условиях синтеза, подходах к стандартизации и оценке качества новых производных пиперидина и морфолина, ранее в литературе не описанных.
10.	Качество написания и оформления	Текст диссертации характеризуется логической структурированностью, последовательностью изложения материала, корректным использованием научной терминологии и соответствием требованиям академического стиля изложения

		результатов исследования.
11.	Замечания к диссертации	<p>Диссертационная работа производит положительное впечатление. Критические замечания или возражения принципиального характера к методологии исследования и интерпретации полученных результатов отсутствуют. Однако, при рецензировании возникли некоторые вопросы:</p> <p>Обоснуйте и объясните выбор методики синтеза и условия проведения реакций получения гидразида α-метил-β-(N-пиперидил)пропановой кислоты и гидразида α-метил-β-(N-морфолил)пропановой кислоты (соотношения реагентов, температура, время проведения и др.). Укажите условия проведения реакций влияющие на увеличение количества полученных гидразидов. Какие соединения, кроме целевых, могут быть продуктами данных реакций, проводилось ли их выделение, изучение строения.</p> <p>Для определения чистоты синтезированных соединений Вами активно использован метод ВЭЖХ в различных вариантах детектирования. На примере двух соединений, обоснуйте выбор детектора, условий хроматографирования (выбор хроматографической колонки, элюентов, скорость потока и др.). На основании каких данных устанавливали содержание основных веществ.</p> <p>В результате проведенных исследований биологических свойств синтезированных соединений методом <i>in silico</i> установлены потенциальные виды фармакологических активностей, показатели токсичности полученных веществ и их фармакокинетические параметры. Учитывая известную вариабельность корреляции между данными компьютерного моделирования и результатами экспериментов на биологических моделях, как вы оцениваете прогностическую надёжность использованных вами методов, и какие этапы экспериментальной валидации (<i>in vitro/in vivo</i>) вы считаете первоочередными для верификации заявленных свойств?</p>
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)	<p>Обзорные статьи в журналах, индексируемом в базе Scopus, демонстрирует высокий уровень аналитической обработки литературы и соответствует международным требованиям к научным публикациям.</p> <p>Три статьи в журналах, рекомендованных КОКСНВО МОН РК, отражают результаты диссертационного исследования. Одна из них посвящена номенклатуре лекарственных средств — производных пиперидина и морфолина, вторая статья раскрывает результаты прогнозирования, и в третьей статье представлены результаты экспериментального изучения токсичности и аналгетической активности 3-метокси-4-гидроксibenзилиден гидразида α-метил-(N-пиперидил)пропановой кислоты.</p> <p>Также опубликованы обзорная статья в зарубежном журнале и в сборнике международной конференции, что свидетельствует об апробации результатов исследования. Кроме того,</p>

		<p>именуются: патент Республики Казахстан на изобретение - 1; патенты Республики Казахстан на полезную модель – 2; свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом – 2.</p> <p>Публикации отражают основные результаты диссертационной работы. Обзорные статьи демонстрируют высокий уровень теоретической подготовки автора и владение современным состоянием проблемы. Научные статьи, посвящённые прогнозированию биологической активности и исследованию анальгетического действия синтезированных соединений, содержат оригинальные экспериментальные данные. В целом научный уровень публикаций соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.</p>
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	<p>Диссертационная работа Хамитовой Акжонас Ермековны на тему: «Синтез и исследование активных фармацевтических субстанций на основе азотсодержащих гетероциклических соединений» соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям по образовательной программе 8D10102 - «Фармация», а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD).</p>

Рецензент:
Заведующий кафедрой фармации,
ФГБОУ ВО Башкирский государственный
медицинский университет МЗ РФ,
д.фарм.н., профессор

Катаев В.А.

