

ПИСЬМЕННЫЙ ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО РЕЦЕНЗЕНТА
на диссертационную работу Келеке Анель Сатжанкызы на тему
«Фармакогностическое изучение копеечника Семенова (*Hedysarum semenowii* Regel & Herder) как источника биологически активных веществ», 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.	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) <u>диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);</u> 3) <u>диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u>	Диссертационная работа на тему «Фармакогностическое изучение копеечника Семенова (<i>Hedysarum semenowii</i> Regel & Herder) как источника биологически активных веществ» соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией (ВНТК) при Правительстве Республики Казахстан на 2021-2023 гг. и 2024-2026 гг. – «Наука о жизни и здоровье» (направление – «Фармация и биологически активные вещества, функциональные продукты, медицинские и биологические препараты»). В том числе, диссертационная работа имеет связь с реализацией следующих государственных программ: - Национальный план развития Республики Казахстан до 2029 года (Указ Президента Республики Казахстан от 30.07.2024 года № 611);

			- Концепции развития здравоохранения до 2029 года (Постановление Правительства РК от 24.11.2022 года № 945); - Комплексный план развития фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы (Распоряжение Премьер-Министра РК от 6.10.2020 года № 132-р).
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не</u> вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта/не</u> раскрыта.	Диссертационная работа имеет фундаментальную направленность, характеризующуюся получением новых научных знаний об изучаемом объекте, которые расширяют существующие научные представления и создают основу для дальнейших исследований. Вместе с тем, прикладная значимость результатов диссертации позволяет их применение в решении актуальных задач фармацевтической отрасли: технологии производства, контроле качества, стандартизации, оценки профиля безопасности и фармакологической активности объектов исследования.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий</u> ; 2) <u>средний</u> ; 3) <u>низкий</u> ; 4) <u>самостоятельности нет</u> .	Докторант при выполнении исследовательской работы проявил высокий уровень самостоятельности – определил дизайн и концепцию исследования в рамках принципов международных руководств и нормативных документов по созданию качественных фармацевтических продуктов, которые позволили достичь цели и решить поставленные задачи диссертации. Основные результаты исследования самостоятельно доложены на научно-практических конференциях и форумах, а также представлены в научных публикациях в международных индексируемых изданиях. На

			основе вышеизложенного, считаю, что принципы самостоятельности соблюдены.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>обоснована</u>; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Согласно приоритетным мероприятиям Комплексного плана развития фармацевтической и медицинской промышленности, в частности в рамках вопроса по разработке лекарственных средств и биологически активных добавок на основе растений, произрастающих на территории РК, научно-обоснованное расширение фармакопейных видов растительного сырья является релевантным направлением исследований. На основании вышеизложенного, диссертационная работа Келеке А.С. на тему «Фармакогностическое изучение копеечника Семенова (<i>Hedysarum semenowii</i> Regel & Herder) как источника биологически активных веществ» является востребованной на современном этапе развития отечественной фармацевтической отрасли и, следовательно, актуальной.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u>; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание работы в полной мере соответствует теме диссертации и последовательно раскрывает ее основные положения.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель диссертации логически вытекает из заявленной темы, раскрывается поставленными задачами и находит отражение в полученных результатах и выводах.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная;	Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны и последовательно раскрывают тему исследования. Содержание разделов формирует последовательную научно-

		3) взаимосвязь отсутствует.	методическую цепочку от идентификации и характеристики растительного сырья до его стандартизации, оценки безопасности и биологической активности и получения растительной субстанции, что подтверждает внутреннее единство диссертации.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u> ; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	Предложенные автором новые решения и методические подходы аргументированы комплексным применением фармакогностических, химических и физико-химических, биологических, фармацевтико-технологических и статистических методов исследования. В работе прослеживается критический анализ существующих научных и методических подходов, что позволяет оценить научную обоснованность, воспроизводимость и практическую применимость предлагаемых решений.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Научные результаты и положения являются новыми. Впервые: – определены фармакопейные морфолого-анатомические идентификационные признаки травы и корней копеечника Семенова (Объект авторского права № 67778 от 20.02.2026 г.); – установлен профиль вторичных метаболитов травы и корней из 53 идентифицированных соединений. Доказано, что ксантон мангиферин накапливается не только в надземной, но и в подземной части, а также обосновано использование медикарпина и его 3-О-глюкозида в качестве специфических хемотаксономических маркеров корней (Объект авторского права № 44765 от 17.04.2024 г.);

		– проведено комплексное профилирование состава первичных метаболитов, витаминов, а также макро- и микроэлементов (Объект авторского права № 77564 от 19.08.2026 г.); – научно обоснован профиль безопасности и биологической активности экстрактов травы и корней: установлена низкая токсичность. Доказано наличие выраженного антиоксидантного действия и умеренной антибактериальной активности экстрактов травы против патогенных штаммов <i>Staphylococcus</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; – проведена ресурсоведческая оценка природных сырьевых запасов в ущельях хребта Кунгей Алатау, по результатам которой определен их ограниченный объем и разработана концепция фитоинтродукции. Для оптимизации технологии заготовки сырья впервые применена фармацевтическая парадигма «Quality by Design» (Объект авторского права № 38239 от 03.08.2023 г.); – разработан оригинальный способ получения сухого экстракта травы с применением градиентной трехэтапной экстракции (патент на полезную модель № 9815 «Способ получения растительного экстракта из травы копеечника Семенова (<i>Hedysarum semenowii</i> Regel & Herder)»).
	5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации являются новыми, закономерно следуют из полученных автором экспериментальных результатов, согласуются с современными научными представлениями и существующими подходами, не вступая в

			противоречие с принятой научной и практической практикой.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Диссертационная работа содержит новые технические, технологические решения. Впервые разработаны технология сбора и заготовки растительного сырья копеечника Семенова в рамках концепции GACP (Объект авторского права № 38239 от 03.08.2023 г.); разработана технология получения растительной субстанции фармакопейного качества (патент на полезную модель РК № 9815); разработана концепция фитоинтродукции копеечника Семенова на базе предприятия ТОО «ФитОлеум», основанная на административных и управленческих решений по результатам ресурсоведческой оценки запасов на территории государственного национального природного парка «Көлсай көлдері» (акт внедрения).
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u>/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).	Достоверность выводов обеспечена применением комплекса высокоточных современных инструментальных методов: высокоэффективная жидкостная хроматография с массспектрометрией высокого разрешения (RP-LC/DAD/ESI-QToF/MS/MS), капиллярный электрофорез, газовая хроматография, атомно-абсорбционная спектрометрия и другие. Статистическая надежность подтверждена использованием описательной статистики в Microsoft Excel, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), пост-хок теста Даннетта и критерия Краскала-Уоллиса с применением программного обеспечения GraphPad Prism. Таким образом,

			выводы обоснованы достоверным объемом экспериментальных данных.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:	
		Положение 1. Результаты фармакогностического исследования лекарственного растительного сырья <i>Hedysarum semenowii</i> Regel & Herder, объединяющего установленный комплекс диагностических морфолого-анатомических признаков, химического состава, показателей качества для стандартизации и сроков годности. Положение 2. Результаты экспериментального обоснования профиля безопасности экстрактов <i>Hedysarum semenowii</i> Regel & Herder и определения их антиоксидантной и антимикробной активности. Положение 3. Результаты ресурсоведческого исследования и разработки концепции фитоинтродукции <i>Hedysarum semenowii</i> Regel & Herder, обеспечивающие сохранение природных популяций и выступающие фундаментом для разработки технологии получения фармацевтической субстанции.	
		7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.	Первое положение, выносимое на защиту доказано: установлены макро- и микроскопические признаки идентификации, химический состав (53 соединения), фармакопейные показатели качества, проведена стандартизация, разработаны нормативные документы и экспериментально подтверждены сроки и условия хранения лекарственного растительного сырья (24 месяца). Второе положение подтверждено результатами комплекса экспериментальных исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>. Установлены антиоксидантная и антимикробная активность экстрактов <i>H. semenowii</i>, наиболее выраженная для экстрактов травы, а также низкая острая токсичность ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) и хорошая местная переносимость. Результаты подострого токсикологического исследования позволили выявить дозозависимые морфологические изменения внутренних органов и обосновать

			необходимость дальнейшего изучения безопасности при длительном применении. Совокупность полученных данных экспериментально характеризует профиль безопасности и биологической активности исследуемых экстрактов и подтверждает перспективность их дальнейшего фармацевтического изучения. Третье положение подтверждено результатами ресурсоведческого исследования, установившего ограниченный природный запас <i>H. semenowii</i> (до 46,2 кг воздушно-сухого сырья в год) и обосновавшего необходимость перевода вида в культуру. На основе оценки ресурсного потенциала и биоэкологических особенностей разработана концепция фитоинтродукции, направленная на сохранение природных популяций и получение устойчивой сырьевой базы. Оптимизированные условия первичной переработки и технология получения растительной субстанции сформировали научную основу для дальнейшего фармацевтического использования <i>H. semenowii</i>.
		7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	Да, положения не являются тривиальными, так как обладают научной новизной и практической значимостью.
		7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.	Да, представленные положения являются новыми.

		7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u>; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	Уровень для применения результатов диссертационной работы широкий, полностью применим в фармацевтической отрасли, при разработке фармакопейных стандартов республиканского и регионального значения, а также в учебном и научно-исследовательском процессе.
		7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	Да, доказано. Результаты представлены в следующих статьях: - «Phytochemical Composition and Antimicrobial and Antioxidant Activity of <i>Hedysarum semenowii</i> (Fabaceae)», опубликованной в журнале Molecules (Scopus – 83 процентиль (Pharmaceutical Science, Q1)); - «Подострая токсичность, местно-раздражающее и аллергизирующее действие экстракта копеечника Семенова (<i>Hedysarum semenowii</i> Regel & Herder)» в журнале «Drug Development and Registration» (Scopus – 45 процентиль (Pharmacy, Q3)); - «Development of technology for collecting and drying herbal materials of <i>Hedysarum semenowii</i> Regel & Herder in the “Quality by Design” concept» в журнале Фармация Казахстана.
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) <u>да</u>; 2) <u>нет</u>.	Да, диссертационная работа выполнена в концепции единого методологического принципа достоверности и подробно описана. Исследования выполнены на основе единого последовательного подхода, объединяющего методы идентификации, морфолого-анатомического и химического анализа, стандартизации, оценки качества, безопасности и биологической активности, что

			обеспечивает целостность, достоверность и воспроизводимость результатов.
		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) <u>нет</u> .	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением специализированного программного обеспечения MassHunter, GraphPad Prism 10.0, Gen5, Minitab Statistical Software.
		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) <u>да</u> ; 2) <u>нет</u> .	Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальными данными.
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	В диссертации приведен исчерпывающий обзор современной специализированной литературы, описывающий таксономию, фитохимию и фармакологию рода <i>Hedysarum</i> L., подкрепленный ссылками на современные исследования. При обсуждении собственных результатов автор корректно ссылается на утвержденную нормативную документацию и научные труды для подтверждения или сравнения полученных данных, что свидетельствует о высоком уровне достоверности интерпретаций.
		8.5 Использование источники литературы <u>достаточны</u> / не достаточны для литературного обзора.	Библиографический список (146 наименований) репрезентативен, включает современные англоязычные статьи, патенты из баз Web of Science и Scopus, актуальные нормативные документы, руководства и рекомендации.

9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) <u>нет</u> .	Диссертация имеет теоретическое значение, поскольку расширяет фундаментальные представления о фармакогностических и метаболомических характеристиках растений рода <i>Hedysarum</i> . Полученные научные данные систематизируют представления о морфолого-анатомических признаках, химическом составе и биологически активных соединениях <i>H. semenowii</i> и нашли подтвержденное применение в образовательном процессе и учебно-методической литературе.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ; 2) <u>нет</u> .	Диссертация имеет выраженное практическое значение, поскольку результаты исследования доведены до практического применения и подтверждены актами внедрения. Разработаны и внедрены технологии сбора, заготовки и получения сухого экстракта <i>H. semenowii</i> на фармацевтическом предприятии, разработаны спецификации качества и проекты нормативных документов на растительное сырье ТОО «ФитОлеум». Результаты ресурсоведческого исследования и материалы работы также внедрены в производственную, природоохранную и образовательную практику, что подтверждает высокую вероятность дальнейшего практического использования полученных результатов.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) <u>полностью новые</u> ; 2) <u>частично новые</u> (новыми являются 24-75%); 3) <u>не новые</u> (новыми являются менее 25%).	Предложения для практики являются новыми, результаты диссертации внедрены: - в учебный процесс в ряде высших и средне-специальных учебных заведениях; - нормативные документы на два вида растительного сырья «копеечника Семенова».

			травы» и «копеечника Семенова корни»; успешно апробирована технология сбора, сушки и хранения растительного сырья; способ получения экстракта копеечника Семенова внедрены на базе ТОО «ФитОлеум».
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: <u>1) высокое;</u> 2) ниже реднего; 3) низкое.	Качество академического письма диссертационной работы является высоким. Материал изложен последовательно и структурированно, с использованием корректной научной и профессиональной терминологии, соответствующей профилю фармации. Теоретические положения, методология, результаты и выводы представлены логично и взаимосвязано, экспериментальные данные изложены аргументированно, а научные положения сформулированы четко и однозначно. Соблюдены требования к академическому стилю, оформлению научного текста и представлению результатов исследования.
11.	Замечания к диссертации	Критических замечания принципиального характера к методологии исследований и интерпретации полученных результатов отсутствуют. В то же время, при рецензировании возник вопрос уточняющего характера: - В разделе 6.3 представлены положения, основанные преимущественно на анализе литературных и ранее полученных данных. Дайте уточнение, являются ли изложенные в данном разделе выводы самостоятельным результатом диссертационного исследования либо они рассматриваются автором как логическое обобщение и теоретическое обоснование результатов, полученных в рамках настоящей работы?	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень	Научный уровень публикаций докторанта Келеке А.С. высокий и в полной мере отражает результаты, выносимые на защиту. Значимость результатов на международном уровне подтверждается 2 статьями в высокорейтинговых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus: статья в журнале «Molecules» (Q1, 83 процентиль) и статья в журнале «Drug Development and Registration» (Q3, 45 процентиль). Для освещения результатов на национальном уровне опубликованы 2 статьи в журнале «Фармация Казахстана», входящем в перечень изданий, рекомендованных КОКШВО МНВО РК.	

	каждой статьи докторанта по теме исследования)	
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Диссертационная работа Келеке Анель Сатжанкызы на тему «Фармакогностическое изучение копеечника Семенова (<i>Hedysarum semenowii</i> Regel & Herder) как источника биологически активных веществ» является завершённым научным трудом, по своей актуальности, теоретической и практической значимости, а также уровню апробации полученных результатов, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – «Фармация», автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD).

Рецензент:
д.фарм.н., профессор,
декан фармацевтического факультета, заведующая
кафедрой фармакогнозии и ботаники,
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России



Н.В. Кудашкина

