ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу Касымовой Дарии Талгатовны на тему «Разработка технологической схемы получения геля растительного происхождения и ее валидация», представленную на соискание степени доктора философии (PhD)по специальности 8D07105 – «Химическая технология органических веществ»

№ 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).	Диссертационная работа выполнена на кафедре химии химической технологии органических веществ, природных соединений и полимеров КазНУ имени аль-Фараби в рамках проектов грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан: 1.AP05134034 «Разработка и создание высокоэффективных гелей на основе фармакопейных дикорастущих растений Казахстана и их комплексное исследование» 2018-2020 г.; 2.AP19174425 «Разработка состава и технологии получения гелей, содержащих экстракты растений Limonium gmelinii, их опытно-промышленное производство, стандартизация, изучение биологической безопасности и активности» 2023-2025 г.
2.	Важность для науки	Работа **вносит**/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо **раскрыта**/не раскрыта.	Полученные результаты, по разработке оптимальных условий получения и анализу растительных субстанций из корней и НЧ на основе растения L.gmelinii и лекарственных

			форм, относятся к актуальным проблемам органической и медицинской химии и **вносят** вклад в фундаментальную органическую химию и химическую технологию органических веществ. Важность данного исследования хорошо раскрыта в диссертационной работе. Исследование направлено на разработку и валидацию технологии получения отечественных лекарственных средств на основе растительного сырья L.gmelinii. В диссертации **раскрыта** важность полученных данных для науки и перспективность применения геля на основе отечественного лекарственного сырья - L.gmelinii.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) **высокий;** 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Уровень самостоятельности автора заключался в анализе научной литературы в области исследования и смежных областях биологии и медицины, в непосредственном выполнении экспериментальной части работы, а также в интерпретации и обобщении полученных данных. На основе представленных экспериментальных данных, автор диссертационной работы показал также свои навыки экспериментальной работы на хроматографе, исследовании антибактериальной, иммуномодулирующей и противовоспалительной автивности. Научными консультантами данной диссертационной работы выступили д.х.н, проф. Жусупова Г.Е. из КазНУ им. аль-Фараби (Казахстан, г. Алматы) и зарубежный

			консультант Bruno Botta из университета Ла Сапиенца (Италия, г. Рим). Они обладают опытом проведения НИР в области науки по которой представлена диссертационная работа. Оценка **«высокий» -** рецензируемая работа отвечает квалификационным требованиям к диссертациям PhD.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) **обоснована**; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Обоснование выбора направления исследований диссертационной работы представлено в литературном обзоре. Касымова Д.Т. проанализировала требования к растительному сырью, производства растительных препаратов и доступности БАВ, этапы разработки технологии получения гелей, представила валидацию технологического процесса и анализа фитокомпонентов L.gmelinii. В связи с этим, актуальность диссертации **обоснована**, а проводимые исследования являются важными для науки.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) **отражает;** 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертации **отражает** тему диссертационной работы. Однако, включение в название диссертации изучаемого растительного сырья, то есть конкретизация названия, и формулировка «Разработка технологической схемы получение геля растительного происхождения на основе Limonium gmelinii и ее валидация» более точно отражала бы суть работы.

		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:	Цель и задачи работы **соответствуют** теме диссертации, так как исследование посвящено валидации технологии получения растительных субстанций из корней и надземной части растений вида Limonium gmelinii, сравнительном анализе различных методов экстракции (классической мацерации, УЗЭ и СФЭ), стандартизации субстанций, исследованию их антибактериальной и иммуномодулирующей активностей; фармацевтической разработке гелей и изучению их противовоспалительной активности.
		1) **соответствуют;**	
		2) частично соответствуют;	
		3) не соответствуют.	
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:	Все разделы и положения диссертационной работы логично **взаимосвязаны,** выводы полностью отражают основные результаты проведенного исследования. Результаты работы соответствуют ее цели, задачам и логично вытекают из этапов исследования.
		1) **полностью взаимосвязаны;**	
		2) взаимосвязь частичная;	
		3) взаимосвязь отсутствует.	
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	Предложенные автором решения аргументированы и на каждом этапе работы подтверждены соответствующими исследованиями с использованием современных методов физико-химического, спектрального и биологического анализа. На каждом этапе работы автор проводит анализ результатов и делает аргументированные, экспериментально подтвержденные заключения.
		1) **критический анализ есть**;	
		2) анализ частичный;	
		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;	
		4) анализ отсутствует.	

5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	Научные результаты диссертационной работы являются новыми, так как в рамках исследования: -впервые использована ультразвуковая и сверхкритическая флюидная экстракция фитокомпонентов из Limonium gmelinii и поведен сравнительный анализ методов экстракциии и отпимальных параметров извлечения БАВ; - впервые получены данные по иммуномодулирующей активности экстрактов Limonium gmelinii; -впервые хроматографическим методов LC-QToF-MS проведен сравнительный анализ компонентов экстрактов Limonium gmelinii и идентифицировано 62 соединения; -впервые установлены положения связей моносахаридов в полисахаридных комплексах; -впервые представлена разработка мягких лекарственных форм в виде геля на основе экстрактов растения Limonium gmelinii, проведена валидация технологии и исследованы свойства гелей.
		1) **полностью новые**;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
		5.2 Выводы диссертации являются новыми?	Выводы диссертации являются новыми, поскольку основаны на результатах экспериментальной работы по валидации технологии получения растительных субстанций из корней и надземной части растения Limonium gmelinii, отобранных при сравнительном анализе различных методов их экстракции (ультразвуковой экстракции
		1) **полностью новые**;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	

		3) не новые (новыми являются менее 25%).	(УЗЭ), сверхкритической флюидной экстракции (СФЭ) и классической мацерации (КМ)), стандартизации субстанций, исследованию их антибактериальной и иммуномодулирующей активностей; фармацевтической разработке гелей с выделенными растительными субстанциями и изучению их противовоспалительной активности. Касымова Д.Т. является соавтором двух статей по направлению НИР диссертации опубликованых в международных рейтинговых журналах: 1) Dariya Kassymova, Galiya Zhusupova, Vyacheslav Ogay, Aizhan Zhussupova, Kumar Katragunta, Bharathi Avula and Ikhlas A. Khan Phytochemical Profiles and In Vitro Immunomodulatory Activities of Extracts Obtained from Limonium gmelinii Using Different Extraction Methods.// Plants 2023, 12(23), 4019; https://doi.org/10.3390/plants 12234019 - 2 2) Tulendy Nurkenov, Andrey Tsoy, Farkhad Olzhayev, Elvira Abzhanova, Anel Turgambayeva, Aizhan Zhussupova, Bharathi Avula, Samir Ross, Aigerim Aituarova, Dariya Kassymova, Galiya Zhusupova, Tamara Shalakhmetova, Tursonjan Tokay, James C. Lee and Sholpan Askarova Plant Extract of Limonium gmelinii Attenuates Oxidative Responses in Neurons, Astrocytes, and Cerebral Endothelial Cells In Vitro and Improves Motor Functions of Rats after Middle Cerebral Artery Occlusion.// Antioxidants 2021, 10(11), 1814;

			https://doi.org/10.3390/antiox10111814
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются **новыми,** поскольку в результате исследования применены современные методы выделения БАВ из растительного сырья, такие ультразвук и сверхкритическая флюидная экстракиця, изучен состав экстрактов, разработана технология получения гелей на основе фитокомпонентов экстрактов Limonium gmelinii, проведена ее валидация и исследована противовспалительная активность гелей.
		1) **полностью новые;**	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы **основаны**/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Степень достоверности и обоснованности выводов полученных в дисертационной работе основана на большом экспериментальном материале, использовании современных экстракционных, физико-химических, спектральных и биологических методов исследований. Для разработки технологической схемы и валидации процесса применены современные требования к анализу и качеству сырья и полученного геля.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:	Основные положения выносимые на защиту являются новыми, а их обоснованность и достоверность подтверждена полученными экспериментальным данными.

		Положение 1	Положение 1. Положение 1 доказано в экспериментальной части работы. Оно не является тривиальным Новизна определяется установлением оптимальных условий получения растительных субстанций из корней и надземной части растений вида Limonium gmelinii при однократной 45-минутной УЗ экстракции 50 % этиловым спиртом при соотношении сырья к экстрагенту 1:5 для корней и 1:7 для надземной части, а также СФЭ в течение 240 минут при давлении 35 Мпа, температуре 45 ^{0}C с применением этилового спирта. Уровень применения «узкий», так как оптимальные условия определены для растительных субстанций из корней и надземной части растений вида Limonium gmelinii меодами УЗ и СФ экстрации.
		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.	
		7.2 Является ли тривиальным?	
		1) да;	
		2) **нет**;	
		3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	
		7.3 Является ли новым?	
		1) **да**;	
		2) нет;	
		3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.	
		7.4 Уровень для применения:	
		1) **узкий**;	
		2) средний;	
		3) широкий;	
		4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье?	
		1) да;	
		2) нет;	

		3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно. Положение 2 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. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) **нет;** 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) **да**; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) **узкий**; 2) средний; 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	Положение 2. Положение 2 доказано в экспериментальной части работы. Оно не является тривиальным Новизна определяется тем, что экспериментально показано, что полисахаридный комплекс, полученный из надземной части растения вида Limonium gmelinii, отличается от комплекса, выделенного из корней, наличием ксилозы (терминальная Xyl) и галактуроновой кислоты (GalA), что установлено методом дериватизации ацетилированных метилгликозидов. Уровень применения «узкий», так как данные определены для компонентов выделенных из экстрактов растения Limonium gmelinii.

		Положение 3. 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. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) **нет**; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) **да;** 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) **узкий**; 2) средний; 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	Положение 3. Положение 3 доказано. Метанольные фракции, выделенные методом твердофазной экстракции (ТФЭ) из корней и надземной части растений вида Limonium gmelinii проявляли антибактериальную активность против Staphylococcus epidermidis ATCC 12228, в то время как водные фракции, содержащие полисахариды, не проявили антибактериальных свойств, что указывает на ведущую роль фенольных соединений в антибактериальном действии экстрактов Limonium gmelinii. Положение 3 не является тривиальным. Новизна определяется тем, что экспериментально подтверждена антибактериальная активнось фракций полученных из корней и надземной части растений вида Limonium gmelinii против Staphylococcus epidermidis ATCC 12228. Уровень для применения – «узкий». Для дальнейшего применения в качестве антибактерильного средства данного экстракта целесообразно проведение исследований на других штаммах.

		Положение 4. 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. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) **нет**; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) **да**; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) **широкий**; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	Положение 4. Положение 4 доказано на основании анализа кинетики высвобождения и реологических свойств, оптимальными гелевыми составами с растительными субстанциями из растений вида L. gmelinii были выбраны гели, содержащие 1 % карбомера и 10 % пропиленгликоля, и проявляющие противовоспалительное действие в эксперименте vivo на мышах. Технологический процесс получения гелей стабилен и воспроизводим, что подтверждается валидацией лабораторных серий. Положение 3 не является тривиальным. Новизна отпределяется тем, что впервые проведен трансфер и валидация технологии получения растительных субстанций из корней и НЧ растений вида L. gmelinii методом УЗЭ, представлена фармацевтическая разработка мягких лекарственных форм в виде гелей с растительными субстанциями, выделенными из корней и надземной части растений вида L. gmelinii, с использованием карбомера в качестве гелеобразователя, впервые обоснован состав вспомогательных веществ и активных субстанций методами ICH Q8, проведена валидация технологии на уровне лабораторных серий. Уровень применения- «широкий», так так проведена разрабока лекарственных форм в виде гелей на основе экстрактов растения L. gmelinii обладающих противовоспалительными свойствами, что в

			перспективе может найти применение в медицинской практике. Положения выносимые на защиту частично представлены в международных рейтинговых журналах «Plants» и «Antioxidants». Данные по разработке гелевых композиций, валидации методики, изучения химического состава фракций представлены в тезисах докладов на конференциях.
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	Выбранная методология хорошо обоснована в диссертации и используется в мировой практике. Ее анализ приведен автором в литературном обзоре диссертации и использован в экспериментальной части работы.
	Достоверность источников и предоставляемой информации	1) **да**;	
		2) нет.	
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований. Степень обоснованности и достоверности полученных научных результатов, выводов и заключений, сформулированных в диссертации, определяется использованием современных физико-химических, спектральных и биологических методов исследований, направленных на решение поставленных в диссертации задач.
		1) **да**;	
		2) нет.	

		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):	Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальными исследованиями. Свойства и характеристики полученных экстрактов, компонентов и гелей проанализированы инструментальными методами и биотестированием.
		1) **да;**	
		2) нет.	
		8.4 Важные утверждения **подтверждены**/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу. Однако, только для нескольких приведенных источников приведены ссылки на электронные ресурсы, а данные doi статей не представлены, что значительно затрудняет ознакомление с информацией приведенной в списке литературы.
		8.5 Использованные источники литературы **достаточны**/не достаточны для литературного обзора.	Список использованных литературных источников в диссертации состоит из 228 ссылок. Из них 183 источника использованы в литературном обзоре и представлены ссылками на актуальную научную литературу. Использованные источники литературы **достаточны** для литературного обзора.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Проведенное исследование связано с актуальными вопросами химической технологии органических веществ. Диссертационная работа, безусловно, имеет теоретическое значение, поскольку впервые
		1) **да**;	
		2) нет.	

			были апробированы условия ультразвуковой и СФ экстракции БАВ из корней и надземной части L. gmelinii и проведен сравнительный анализ компонентов экстрактов полученных различными методами и исследованы их свойства, что может быть использовано в сравнительном анализе при изучении других видов данного растения. Полученные данные в диссертационной работе могут быть использованы при валидации, трансфере технологий и сравнительном анализе при получения гелей на основе других растительных источников.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) **да**; 2) нет.	Диссертация имеет практическое значение, поскольку проведена валидации технологии получения субстанций их основе Limonium gmelinii в соответствии с рекомендациями GMP; разработана технология получения гелей на основе полученных растительных субстанций в соответствии с рекомендациями ICH Q8 и установлена их противовоспалительная активности *in vivo*. Полученные субстанции и гели на их основе с использованием растительного сырья Limonium gmelinii могут быть использованы в медицине в качестве иммуномодулирующих и противовоспалительных средств и для повышения иммунитета у людей с ослабленной иммунной системой.

		9.3 Предложения для практики являются новыми:	Для практического применения предлагаются полученные субстанции и гели на основе Limonium gmelinii, которые могут быть использованы в медицине в качестве иммуномодулирующих и противовоспалительных средств.
		1) **полностью новые**;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма:	Диссертация написана грамотно, качество академического письма - высокое, хотя встречаются опечатки и неудачные выражения.
		1) **высокое**;	
		2) среднее;	
		3) ниже среднего;	
		4) низкое.	
11.	Замечания к диссертации	Представленный в работе анализ литературных данных и экспериментальный материал позволяет положительно оценить его как с точки зрения соответствия шифру специальности, так и высокому уровню выполненного эксперимента. В качестве замечаний можно отметить следующие: 1) в тексте работы имеются опечатки и неудачные выражения; 2) в списке литературы не представлены ссылки на электронные ресурсы и данные doi статей, что значительно затрудняет ознакомление с информацией; 3) количество публикаций указанных во введении (9) не совпадает с количеством публикаций указанных в заключении диссертационной работы (7). Квартиль международных журналов во введении указан как Q1, а в заключении как Q1 и Q2; 4) в задачах исследования указана апробация к опытно-промышленным условиям ТОО «Антиген», хотя в приложении не представлен акт апробации (исследования, испытания и др.).	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют	Научные результаты полученные в диссертации опубликованы в рейтинговых научных журналах. Касымова Д.Т. является соавтором двух статей по направлению НИР диссертации. Так, в журнале «Plants», представлены сравнительные результаты исследований экстрактов (conventional extraction (CE) и ultrasound-assisted extraction (UAE)) и количественное определение в них флавоноидов и полифенонов, проведено изучение компонентного анализа экстрактов с использование хроматографического анализа (Liquid Chromatography–Diode-Array Detection–Electrospray Ionization–Quadrupole Time-of-Flight Mass	

	научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)	Spectrometry (LC-QToF-MS)), а также изучена их иммуномодулирующая активность. Статья в журнале «Antioxidants» описывает экстракцию активных компоненов из корней Limonium gmelinii, количественное определение в них флавоноидов и полифенонов и масс-спектрометрический анализ с использованием QToF-MS-MS. Показано, что экстракт из корней L. gmelinii защищает нейроны, астроциты и церебральные эндотелиальные клетки от окислительных и воспалительных реакций in vitro, улучшает двигательные функции после ишемического инсульта in vivo. Статья в журнале «International Journal of Biology and Chemistry», который входит в перечень журналов, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, посвящена изучению неполярных фракций полученных с применением ультразвуковой экстракции, исследованию их состава с использованием GC-MS анализа.
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Диссертационная работа написана грамотно, научным языком, в профессиональном стиле. Формулировки основных положений и выводов носят законченный характер. Вышесказанное доказывает научную значимость представленной работы и соответствие автора работы уровню доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D07105 – «Химическая технология органических веществ». Решение официального рецензента: 1) присудить степень доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D07105 – «Химическая технология органических веществ»

Официальный рецензент,

главный научный сотрудник

АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова»,

доктор химических наук

