ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу

Касымовой Дарии Талгатовны на тему «Разработка технологической схемы получения геля растительного происхождения и ее валидация», предоставленную 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:	Диссертация посвящена разработке и изучению методов получения растительных субстанций из корней и надземной части растений вида *Limonium gmelinii*, включая сравнение методов ультразвуковой экстракции (УЗЭ), суперкритической флюидной экстракции (СФЭ) и мацерации (КМ). В работе исследованы химический состав субстанций, их биологическая активность, а также разработаны гелевые формы с выделенными субстанциями с оценкой их реологических свойств, кинетики высвобождения и противовоспалительного действия, а также валидацией технологического процесса.

		1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);	Диссертационная работа выполнялась в рамках программы грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан AP05134034 «Разработка и создание высокоэффективных гелей на основе фармакопейных дикорастущих растений Казахстана и их комплексное исследование» 2018-2020 г. и 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) 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).	Диссертация выполнена в соответствии с приоритетами научного развития, утвержденными Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан, а именно по приоритету: Геология, добыча и переработка минерального и углеводородного сырья, новые материалы, технологии, безопасные изделия и конструкции, по подприоритету: Биомедицинские материалы, биологически активные вещества, биологические и медицинские препараты.

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. Кандидат предложил оптимизированный и экономически обоснованный метод получения растительных субстанций из корней и надземной части растений вида *Limonium gmelinii* для разработки лекарственных форм. Проведенные исследования мягких лекарственных форм в виде гелей с растительными субстанциями из данного растения подтвердили их высокие технологические и потребительские характеристики, стабильность при хранении, а также выраженное противовоспалительное действие на модели формалин-индуцированного отека лап мышей *in vivo*. Полученные результаты создают основу для дальнейшего производства гелей в опытно-промышленных масштабах с последующим внедрением в медицинскую практику.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: **1) высокий;** 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Соискателем самостоятельно проведен аналитический обзор подходов к разработке мягких лекарственных форм и получению растительных субстанций. Выполнены лабораторные эксперименты, включая сравнительный анализ методов

			экстракции, разработка гелей с растительными субстанциями, тесты на биологическую активность, анализ их физико-химических свойств. Интерпретированы результаты экспериментов и представлены данные в наглядной форме (таблицы, графики). Уровень самостоятельности считаю высоким.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: **1) обоснована;** 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность темы исследования обоснована возросшим интересом к фитотерапии и природным ресурсам в медицине. Растения вида *L. gmelinii* представляют собой перспективное сырье для фармацевтической промышленности Казахстана благодаря их экологической устойчивости, доступности и высокой биологической активности. Разработка эффективных методов получения препаратов из этих растений и их стандартизации является важной научной задачей. Исследование, направленное на создание и валидацию технологической схемы производства гелей с растительными субстанциями, вносит значительный вклад в развитие науки и промышленности, а также отвечает современным

			запросам фармацевтической отрасли.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:	Содержание диссертационной работы в полной мере отражает цели, задачи и тему исследования.
		1) отражает;	
		2) частично отражает;	
		3) не отражает.	
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:	Соискателем четко сформулированы цели и задачи исследования, которые полностью совпадают с темой диссертации.
		1) соответствуют;	
		2) частично соответствуют;	
		3) не соответствуют.	
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:	Проведенные кандидатом исследования отражают последовательный и взаимосвязанный подход, что подтверждается представленными экспериментальными данными, их результатами и обсуждением.
		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:	Кандидат предложил новые подходы к получению растительных субстанций из растений вида *Limonium gmelinii* и провел их сравнительный анализ, выявив наиболее эффективный метод. Предложенные решения позволили сократить энергозатраты, время производства и минимизировать экологическое воздействие по сравнению с КМ, ранее применяемой для получения экстрактов из данного сырья. Фармацевтическая разработка гелей
		1) критический анализ есть;	
		2) анализ частичный;	
		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;	
		4) анализ отсутствует.	

			включала детальный анализ предложенных составов и их физико-химических свойств, что позволило оптимизировать процесс их производства и создать стабильную эффективную лекарственную форму, демонстрирующую противовоспалительное действие, сопоставимое с гелем «Диклофенак». Практическая значимость работы подтверждена публикацией кандидата в авторитетном научном журнале, что подчеркивает высокую научную и прикладную ценность исследования.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	Научные результаты и положения являются новыми, что подтверждается публикациями в журналах, входящих в базу Scopus, а также представлением результатов на международных конференциях: 1. 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 (Basel). — 2021. — № 10 (11). — № 1814. doi: 10.3390/antiox10111814. 2. Phytochemical Profiles and In Vitro Immunomodulatory Activities of
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	

			Extracts Obtained from Limonium gmelinii Using Different Extraction Methods // Plants (MDPI). — 2019. — № 12. — № 4019. https://doi.org/10.3390/plants12234019
		5.2 Выводы диссертации являются новыми?	Выводы соискателя являются новыми, и основаны на экспериментальных результатах, полученных впервые. Эти выводы научно обоснованы и не оставляют сомнений в их достоверности.
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	Технологические решения производства субстанций и гелей, представленные в диссертации, являются абсолютно новыми и полностью обоснованными.
		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).	Все основные выводы диссертационной работы основаны на достоверных научных данных и аргументах, подкреплённых экспериментальными исследованиями, которые соответствуют установленным методологическим требованиям. Выводы достаточно хорошо обоснованы с учётом особенностей качественных исследований и специфики направления работы.

7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:	**Положение 1.** Положение доказано тем, что выбор оптимальных условий проведения ультразвуковой экстракции (УЗЭ) и сверхкритической флюидной экстракции (СФЭ) базировался на показателях выхода растительных субстанций и содержания дубильных веществ. Для подтверждения достоверности данных проведены повторные эксперименты, результаты которых включают указания стандартных отклонений. Эти данные свидетельствуют о высокой воспроизводимости экспериментов. Применение современного оборудования, включая экстракторы СФЭ и ультразвуковые установки, гарантировало точность и надежность полученных результатов. **Положение 2.** Для доказательства положения применялся метод дериватизации ацетилированных метилгликозидов с последующим анализом на газовом хроматографе с масс-спектрометрическим детектором, приведена ГХ_МС хроматограмма. ПСК из надземной части растений отличался наличием ксилозы и
		Положение 1. *Оптимальными условиями получения растительных субстанций из корней и надземной части растений вида Limonium gmelinii по показателям выхода и содержанию дубильных веществ – это однократная 45-минутная УЗЭ 50 %-ным 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 0С с применением сорастворителя этилового спирта в количестве 60 %.* 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.*** *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.* 7.1 Доказано ли положение? **1) доказано;** 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; **2) нет** 7.3 Является ли новым? **1) да;** 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; **2) средний;** 3) широкий	галактуроновой кислоты, что подтверждает новизну исследования. **Положение 3.** Антибактериальная активность субстанций была исследована методом диффузионного теста в агаре. Метанольные фракции проявили выраженную активность против *Staphylococcus epidermidis*, тогда как водные фракции, богатые полисахаридами, такой активности не показали. Для подтверждения состава активных соединений использовались спектры H^1 ЯМР . **Положение 4.** Кандидатом доказано, что разработанные гели с растительными субстанциями на основе карбомера и пропиленгликоля обладают стабильными физико-химическими характеристиками. Проведены исследования их реологических свойств и кинетики высвобождения активных веществ, что подтвердило их эффективность. Положение также доказано данными по исследованию долгосрочной стабильности в течении 12 месяцев. Валидация трех лабораторных серий показала сходимость серий,

		7.5 Доказано ли в статье? 1) да; **2) нет** ***Положение 3.*** *Метанольные фракции экстрактов 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 антибактериальной активности, что указывает на ведущую роль фенольных соединений в антибактериальном действии экстрактов Limonium gmelinii.* 7.1 Доказано ли положение? **1) доказано;** 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; **2) нет** 7.3 Является ли новым? **1) да;** 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; **3) широкий** 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; **2) нет**	стабильность технологического процесса доказана индексами возможностей процесса. По теме диссертации было опубликовано 9 научных работ, в том числе - 2 статьи в международных рецензируемых журналах, аходящих в базу Scopus - 1 статья в журнале, входящая в перечень журналов, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, а также материалы и тезисы - 5 тезисов докладов на международных научных конференциях.

		Положение 4. *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.* 7.1 Доказано ли положение? **1) доказано;** 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; **2) нет** 7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; **3) широкий** 7.5 Доказано ли в статье? **1) да;** 2) нет	
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	Методология обоснована и достаточно подробно описана в диссертации, что позволяет достичь целей исследования, включая разработку эффективных и
	Достоверность источников и предоставляемой информации	**1) да;**	

		2) нет.	воспроизводимых условий получения растительных субстанций и гелей. Представленные методы обеспечивают научную достоверность, а их описание охватывает ключевые этапы экстракции, валидации и анализа, что гарантирует стабильность и высокое качество конечного продукта.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	Все методы анализа, использованные в работе, считаются вполне достаточным для проведения диссертационного исследования и включают фармакогностические, химические и физико-химические методы анализа, такие как макроскопический, микроскопический и фитохимический анализы; микробиологический контроль; УФ-спектроскопия, ИК-спектроскопия с Фурье преобразованием, ВЭЖХ-ДАД, ВЭЖХ-квадрупольная времяпролетная масс-спектрометрия, 1Н ЯМР-спектроскопия, метод горизонтальной диффузионной ячейки, вискозиметрия, in vitro исследование антибактериальной активности методом диффузионного анализа зоны ингибирования, in vitro исследования
		1) **да**;	
		2) нет.	

			иммуномодулирующей активности методами иммунореферентного анализа (ИФА) и проточной цитометрии, in vivo исследования противовоспалительной активности на модели формалинового отека лап экспериментальных мышей, а также статические методы.
		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):	Все теоретические выводы, установленные связи и тенденции, а также любые интерпретации были сделаны или выдвинуты гипотезы на основе проверенных и подтвержденных экспериментальных данных.
		1) да;	
		2) нет.	
		8.4 Важные утверждения **подтверждены**/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Практически все важные утверждения в диссертации подтверждены ссылками на основополагающие работы в исследуемой области.
		8.5 Использованные источники литературы **достаточны**/не достаточны для литературного обзора.	Список использованной литературы включает 228 наименований и является достаточным для реализации поставленной цели диссертационной работы.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Диссертация обладает теоретическим значением, так как вносит существенный вклад в развитие новых методов и подходов к экстракции и стабилизации
		1) да;	
		2) нет.	

			растительных субстанций, обогащая существующие знания в области фитохимии и фармацевтической технологии. Работа создает теоретическую основу для дальнейших исследований в области разработки растительных гелей, предоставляя подробные описания технологических процессов и аргументированный выбор используемых методов.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	Практическая значимость работы заключается в разработке оптимальных условий получения растительных субстанций из корней и надземной части (НЧ) растений вида *L. gmelinii* с использованием методов УЗЭ и СФЭ, что обеспечивает их дальнейшее применение в создании лекарственных форм. Метод УЗЭ продемонстрировал экономическую эффективность и практическую целесообразность. Комплексные исследования мягких лекарственных форм (МЛФ) в виде гелей с растительными субстанциями из корней и НЧ *L. gmelinii* подтвердили их высокие потребительские и технологические качества, стабильность при хранении и противовоспалительное действие на
		1) да;	
		2) нет.	

			модели формалин-индуцированного отека лап мышей *in vivo*. Полученные результаты создают прочную основу для масштабирования производства гелей в опытно-промышленных условиях и их последующего внедрения в медицинскую практику.
		9.3 Предложения для практики являются новыми:	Предложенные в диссертационном исследовании подходы являются абсолютно новыми.
		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:	Диссертационная работа написана научным языком и профессиональным стилем. Изложения основных идей и выводов носят комплексный исследовательский характер. На мой взгляд, диссертационная работа Касымовой Дарии полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (PhD) в области «Химическая технология органических веществ» (специальность 8D07105).
		1) высокое;	
		2) среднее;	
		3) ниже среднего;	
		4) низкое.	
11.	Замечания к диссертации	**В целом, по работе нет замечаний, однако есть пожелания:** - В исследовании не раскрыто, каким образом варьирование параметров проведения УЗЭ повлияло на содержание других биоактивных компонентов.	

		- Установленные различия между полисахаридами надземной части и корней подтверждены, но недостаточно раскрыта их практическая значимость. Как эти различия могут повлиять на биологические свойства комплексов? - Валидация лабораторных серий подтвердила стабильность процесса, но в тексте не указаны данные о влиянии различных условий хранения на стабильность гелей. - Валидация процесса получения гелей проведена на лабораторных сериях. Было бы полезно указать возможные ограничения при масштабировании.
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)	С учетом, что рецензируемая диссертационная работа представляется к защите в традиционном формате, а не в форме серии статей, то данный критерий оценки мною во внимание не принимался.
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	присудить степень доктора философии (PhD) или доктора по специальности 8D07105 «Химическая технология органических веществ».

Директор Института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

кандидат фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцент Руслан Ибрагимович Мустафин

Подпись к.фарм.н., доцента Мустафина Р.И. заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н. И.Г. Мустафин
« 16 » 12 2024 г.