

**Отзыв официального рецензента
на диссертационную работу Казыбаевой Диары Сериковны на тему “Создание новых биodeградируемых материалов для доставки лекарственных веществ”, представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D072100 – Химическая технология органических веществ»**

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
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) <u>Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</u></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>Диссертационное исследование посвящено созданию новых материалов на основе биodeградируемых полимеров перспективных для доставки лекарственных веществ. Тема диссертации соответствует одному из приоритетных направлений развития науки, утвержденным Высшей научно-технической комиссией на 2022 - 2024 годы: «Рациональное использование водных ресурсов, животного и растительного мира, экология».</p> <p>Диссертационная работа выполнялась в рамках программы грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан AP08052780 «Разработка технологии получения новых вагинальных лекарственных форм на основе гидрофильных полимеров» 2020-2022 гг, программно-целевого финансирования научных исследований BR05236419 «Создание функционализированных органических веществ и материалов с широким спектром возможного высокоэффективного практического применения» 2018-2020 гг.</p>
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта</u> /не раскрыта	Данная диссертационная работа вносит существенный вклад в науку. Работа посвящена получению новых полимерных материалов на основе пентаэритритол тетраакрилата (ПЭТА), триметилпропантриакрилата (ТМПТА), пентаэритритол тетраакис(3-меркаптопропионата) (ПЭМП) и поли(этиленгликоль) диакрилата (ПЭГДА). Раскрыта важность данных материалов для науки и перспективность применения в качестве носителей лекарственных веществ,

			мукоадгезивных и антимикробных лекарственных форм.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> ; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	Уровень самостоятельность автора заключался в подготовке и изучении литературных данных по теме диссертации, постановке экспериментов по получению мукоадгезионных материалов и исследованию их свойств, анализе, обобщении и интерпретации полученных экспериментальных данных.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u> ; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	Автором обоснована актуальность диссертации. Полимерные материалы используются в медицине в качестве терапевтических систем, включая временные имплантаты и трехмерные каркасы для тканевой инженерии и т.д. Особого внимания заслуживают системы доставки лекарств на основе биосовместимых полимеров. Они обеспечивают контролируемое высвобождение и пролонгированное действие лекарства. К полимерным основам предъявляются особые требования, способные обеспечить комплекс свойств для эффективного применения. В связи с этим проводимые докторантом синтез и исследование новых биodeградируемых полимеров с управляемыми свойствами выглядит весьма актуальным.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>Отражает</u> ; 2) Частично отражает; 3) Не отражает	Содержание диссертации в полном объеме отражает цель, задачи и тему исследования.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	В диссертационной работе автором четко сформулированы цель и задачи исследования, которые полностью соответствуют теме диссертации.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	Диссертационная работа обладает внутренним единством. Все разделы и научные положения в данной диссертационной работе логически взаимосвязаны.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u> ;	Предложенные автором решения аргументированы. Так, например, химический состав полученных гелей подтвержден метода ИК-спектроскопии. Для

		<p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>подтверждения наличия тиольных групп использовали Раман-спектроскопию, которая подтверждает и предложенную схему клик-реакции, приводящую к образованию полимерных структур. Автор сопоставляет свои результаты с литературными и делает аргументированные, экспериментально подтвержденные заключения.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Научные результаты являются новыми так как в рамках диссертационного исследования впервые получены биodeградируемые гели на основе ПЭТА-ПЭМП, ТМПА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП, показана их перспективность для создания систем доставки лекарств.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Выводы диссертации являются новыми, что подтверждается публикациями в рейтинговых научных изданиях:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kazybayeva D.S., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V.V. Synthesis of hydrolytically and oxidationresponsive networks using thiol-ene “click” chemistry with pentaerythritol tetrakis(3-mercaptopropionate) and tri/tetraacrylates. //Polym Adv Technol. 2020;1–8. https://doi.org/10.1002/pat.5147 2. Kazybayeva D. S., Irmukhametova G. S., Khutoryanskiya V. V. Thiol-Ene “Click Reactions” as a Promising Approach to Polymer Materials //Polymer Science, Series B, 2022.
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Решения, предложенные в рамках данного диссертационного исследования, могут лечь в основу создания систем доставки лекарств. Более того, разработана принципиальная технологическая схема опытного производства лекарственных форм на основе ПЭГДА-ПЭМП.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы <u>основаны</u>/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Все выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах и согласуются с литературными источниками, приведенными в диссертации.</p>

7.	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p><u>Положение 1.</u></p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да; 2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p><u>Положение 2.</u></p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да; 2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p>	<p><u>Положение 1.</u> <i>Взаимодействие в системах ПЭТА-ПЭМП, ТМПА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП сопровождается гелеобразованием в результате протекания тиол-ен «клик» реакций. Состав ИМС влияет на гелеобразование, набухающую способность и механические свойства полученных систем.</i></p> <p>Положение доказано, т.к. определен химический состав геля, доказана схема образования полимера, оценена набухающая способность образцов в воде, этаноле и хлороформе. Оно не является тривиальным, так как синтез гидрогелей таким образом ранее не проводился. Впервые получены гели на основе ПЭТА-ПЭМП и ПЭГДА-ПЭМП. Уровень для применения высокий, так как исследования проведены очень качественно, с применением комплексного подхода. Данное положение отражено в статье.</p> <p>Замечаний <i>нет</i>.</p> <p><u>Положение 2.</u> <i>Стехиометрический состав ИМС по функциональным группам для систем ПЭТА-ПЭМП и ПЭГДА-ПЭМП увеличивает выход гель-фракции, улучшает механические свойства, уменьшает пористость полученных полимерных сеток.</i></p> <p>Данное положение вытекает из результатов эксперимента, полученного на основании результатов золь-гель анализа гелей ПЭТА-ПЭМП и ТМПА-ПЭМП с разными соотношениями исходной мономерной смеси (ИМС). Показано, что наибольший выход гель фракции наблюдается у образцов гелей с составом ИМС 1:1 моль/моль. Данное явление интерпретировано на основе ранее известных фактов, но не является тривиальным. Результаты могут найти широкое применение, поскольку гидрогели используются в различных областях, не только в медицине, но и промышленности, сельском хозяйстве, быту и т.д.</p>
----	--	--	---

		<p>2) нет Положение 3.</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p><u>Положение 4.</u></p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Замечаний <i>нет</i>.</p> <p><i>Положение 3. Мукоадгезивные свойства гидрогелей на основе ПЭГДА-ПЭМП улучшаются в результате увеличения содержания тиольных групп в своем составе.</i></p> <p>Довольно подробно исследованы мукоадгезионные свойства гидрогелей. Использован метод измерения силы отрыва на механическом анализаторе текстуры. Этот способ является более универсальным и позволяет получить достаточно достоверные данные. Результат является новым и отражен в соответствующей статье.</p> <p>Замечаний <i>нет</i>.</p> <p><u>Положение 4. Гели на основе ПЭТА-ПЭМП, ТМПА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП обладают биodeградируемостью в растворах перекиси водорода и печеночной эстеразы, что может позволить их использование в качестве систем для доставки лекарственных веществ.</u></p> <p>Экспериментально доказано, что гидрогели ПЭГДА-ПЭМП проявляют биodeградационные свойства в растворе перекиси водорода. При этом, увеличение содержания ПЭМП в составе гидрогелей приводит к более быстрому разложению образцов.</p> <p><i>Замечание: результаты исследования гидрогелей ПЭГДА-ПЭМП в ИВЖ указывают на слабое влияние последнего на деградацию полимера, однако это никак не обсуждено.</i></p>
--	--	---	--

		<p><u>Положение 5.</u></p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>доказано</u>;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p><u>Положение 5.</u> В качестве антимикробных лекарственных форм наиболее привлекательными с точки зрения эффективности является антибактериальная система ПЭГДА-ПЭМП с клиндамицин фосфатом по сравнению с противогрибковой системой ПЭГДА-ПЭМП с клотримазолом. При этом ПЭГДА-ПЭМП с клотримазолом демонстрирует более высокую пролонгацию выделения ЛВ.</p> <p>На основании экспериментальных данных и анализа антимикробной активности гидрогелевых систем сделан обоснованный вывод о том, что образец лекарственной формы ПЭГДА-ПЭМП 3:1 эффективен в отношении микроорганизмов <i>Staphylococcus aureus</i>. Впервые установлено, что в качестве противогрибкового препарата (<i>Candida albicans</i>) исследуемые системы менее эффективны по сравнению с антимикробными, но их эффективность лежит в пределах необходимого лечебного эффекта. Результаты опубликованы.</p> <p><i>Замечание: не представлены данные о токсичности образцов, что является важным при медицинском применении.</i></p>
8.	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Методология проводимых исследования обоснована и достаточно подробно описана в диссертации. Автор проводит сравнение между структурой, составом и свойствами полимерных материалов.</p> <p>О правильности выбора методологии свидетельствуют и полученные результат.</p> <p>В сочетании с новым способом синтеза полимеров используются современные и информативные методы исследования. Вполне логично построена последовательность всех экспериментов. Для анализа биологической активности используются стандартные методики.</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) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований. Так, для идентификации и анализа синтезированных веществ применялись ИК-спектроскопия с Фурье-преобразованием, Раман-, УФ-спектроскопия, термогравиметрический анализ, сканирующая электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия. Автор использовал методы гравиметрии, механический анализ, элементный анализ, микробиологические испытания, исследования биодegradационных и мукоадгезивных свойств гелей. Полученные данные обработаны методами математической статистики, показаны стандартные отклонения и доверительный интервал.</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) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальными исследованиями. Синтезированные материалы идентифицированы, их свойства и характеристики доказаны инструментальными методами.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную литературу, в основном это качественные международные издания за последние 20 лет.</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u>/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Обширный список использованной литературы, включающий 194 источника, свидетельствует о большой работе по предварительному анализу проблемы.</p>
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Диссертационная работа безусловно имеет теоретическое значение. Действительно, впервые были получены гели на основе ПЭТА-ПЭМП, ТМПА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП методом тиол-ен «клик» химии. Методами ИК-, Раман-спектроскопии и элементного анализа определен химический состав гелей, исследованы термические и механические характеристики, биодegradационные и мукоадгезивные свойства.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u>;</p>	<p>Диссертация имеет важное значение для медицины и здравоохранения так как направлена на разработку эффективных систем доставки лекарственных веществ.</p>

		2) нет	В данной работе показано, что полученные гели обладают необходимыми для лекарственных форм мукоадгезивными и антимикробными свойствами.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложенные в диссертации подходы к синтезу гидрогелей, обладающих необходимыми для полимерного носителя лекарств свойствами, является полностью новым. Отсюда вытекает и новизна последующих предложений, связанных с их свойствами и применением.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u> ; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Диссертационная работа написана грамотным, научным языком, доступным, профессиональным стилем. Формулировки основных положений и выводов носят законченный исследовательский характер. Вышесказанное доказывает законченность и научную значимость представленной работы, и соответствие автора диссертационной работы уровню доктора философии (PhD) по специальности «61072100 – Химическая технология органических веществ»

Решение официального рецензента:

1) присудить степень доктора философии (PhD) по специальности «61072100 – Химическая технология органических веществ».

Член Правления – проректор по научной работе
 НАО «Карагандинский университет имени Е.А. Букетова»
 Член-корр. РАН РК, доктор химических наук, профессор



Е.М. Тажбаев

