

### Отзыв официального рецензента

**на диссертационную работу Махаевой Данэли Нурлановны на тему: «Разработка новых иодсодержащих полимерных композиций на основе поли(2-оксазолинов) для применения в медицине», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе «8D07105 - Химическая технология органических веществ»**

№п/п	Критерии	Соответствие критериям ( <i>подчеркнуть один из вариантов ответа</i> )	Обоснование позиции официального рецензента ( <i>замечания выделить курсивом</i> )
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) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</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>Диссертация посвящена актуальной проблеме получения новых иодофоров на основе поли(2-оксазолинов) перспективных для создания новых лекарственных форм антисептического и антибактериального назначения (накожные, мукоадгезивные, буккальные, вагинальные и др.)</p> <p>Диссертационная работа выполнялась в рамках программы грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан АР08052780 «Разработка технологии получения новых вагинальных лекарственных форм на основе гидрофильных полимеров» 2020–2022 г</p>
2.	Важность для науки	Работа <b>вносит</b> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <b>раскрыта</b> /не раскрыта	Данная диссертационная работа вносит существенный вклад в науку. Работа посвящена получению иодофоров на основе поли(2-оксазолинов) перспективных для создания новых лекарственных форм антисептического и антибактериального назначения. В работе установленные основные закономерности комплексообразования поли(2-оксазолинов) с йодом которые могут быть использованы для разработки новых йодсодержащих полимерных композиций с антимикробными свойствами и развитию направления межмолекулярного комплексообразования поли(2-оксазолинов) с высоко- и низкомолекулярными соединениями.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <b>Высокий</b> ;	Диссертационная работа носит комплексный исследовательский характер, включающий выполнение

		2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	диссертантом экспериментальной части работы, участия в анализе, обобщении и интерпретации полученных экспериментальных данных. Уровень самостоятельности данной работы считаю высоким.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <b>Обоснована;</b> 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	Автором обоснована актуальность диссертации.  Интерес к созданию эффективных антимикробных средств за последние пять неуклонно растет в связи с риском распространения вирусов и микробов в общественных местах и транспорте, в том числе и вспышка COVID-19 в мире, а также резистентность микроорганизмов к большинству антибиотиков. При этом особое значение с практической точки зрения приобретает расширение ассортимента иодофоров, путем исследования неизученных комплексов иода с перспективными полимерами обладающих биосовместимостью, цито- и гемосовместимостью, и не иммуногенностью, такими как поли(2-оксазолины) Поли(2-оксазолины) имеют в своей структуре карбонильную группу и амидную связь, напоминающие поливинилпирролидон, и представляют собой потенциальные альтернативы поливинилпирролидону и полиэтиленгликолю во многих биомедицинских применениях. При этом, исходя из анализа литературы нет исследований, посвященных иодофорам на основе поли(2-оксазолинов).
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <b>Отражает;</b> 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) <b>соответствуют;</b> 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) <b>полностью взаимосвязаны;</b> 2) взаимосвязь частичная;	Диссертационная работа обладает внутренним единством. Все разделы и научные положения в данной диссертационной работе логически взаимосвязаны.

		<p>3) взаимосвязь отсутствует</p> <p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) <b>критический анализ есть;</b></p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>Были синтезированы ПМОЗ и ППОЗ химической модификацией коммерчески доступного ПЭОЗ, исследованы их структура методами ИК-, ЯМР8 спектроскопии. Впервые было изучено комплексообразование ПМОЗ, ПЭОЗ, ППОЗ с иодом в сравнении с ПВП и установлены основные закономерности межмолекулярного взаимодействия с иодом комплексом современных физико-химических методов анализа, таких как изотермическая титрационная калориметрия, динамическое светорассеяние, капиллярная вискозиметрия, УФ спектроскопия и метод горизонтальной диффузионной ячейки Ussing Chamber. Впервые в работе был применен метод горизонтальной диффузионной ячейки для исследования комплексообразования полимеров с иодом.</p> <p>2. Впервые были созданы гидрогелевые полимерные композиции на основе комплексов ПЭОЗ с иодом и исследованы их антимикробные свойства in vitro, реологические и мукоадгезивные свойства, местно-раздражающее действие in vivo.</p> <p>3. Впервые разработана принципиальная технологическая схема получения гидрогелевых композиций на основе карбопола и комплекса поли(2-этил-2-оксазолина) с иодом, разработан лабораторный регламент их получения, рассчитаны материальный баланс производства, производительность основного оборудования и основные экономические показатели производства.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <b>полностью новые;</b></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Научные результаты и положения являются полностью новыми, что подтверждается полученными результатами:</p> <p>«Polymeric iodophors with poly(2-ethyl-2-oxazoline) and poly(N-vinylpyrrolidone): optical, hydrodynamic, thermodynamic, and antimicrobial properties» в журнале European Polymer Journal (2022, V. 165, №15, P. 111005 - 111015, Q1).</p>

			«Получение и изучение физико-химических свойств гидрогелевых мазей на основе комплекса поли(2-этил-2-оксазолина) с иодом и карбополом» в журнале Химический журнал Казахстана. (2022, 4(80), с. 26–36). «Polymeric Iodophors: Preparation, Properties, and Biomedical Applications» в журнале Review Journal of Chemistry (2020, V. 10, №1, P. 40–57) а также тезисов 3 докладов на международных научных конференциях.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <b>полностью новые;</b> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Выводы являются полностью новыми, сделаны на основе полученных впервые экспериментальных результатов, научно обоснованы и не вызывают сомнений в достоверности.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <b>полностью новые;</b> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Решения, предложенные в рамках данной диссертационной работы, могут лечь в основу получения гидрогелевых композиций на основе карбопола и комплекса поли(2-этил-2-оксазолина) с иодом.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <b>основаны</b> /не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)	Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения экспериментальных результатах в соответствии с современными литературными источниками.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Положение 1. <i>ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ образуют комплексы с иодом при мольном соотношении [полимер]:[иод], равном 1:1, 5:1 и 10:1, характеризующиеся наличием батохромного сдвига на УФ-спектрах и изменением оптической плотности, уменьшением характеристической вязкости и увеличением константы Хаггинса растворов иодофоров, уменьшением гидродинамического радиуса макромолекул ПЭОЗ с 7,6 нм до 4,8 нм и образованием мономолекулярного комплекса ПЭОЗ с иодом при мольном соотношении [полимер]:[иод], равном 2:1..</i>  7.1 Доказано ли положение? 1) <b>доказано;</b> 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да;	Все выносимые на защиту положения доказаны экспериментальным путём, являются новыми, а потому нетривиальными.  Все задачи, поставленные для решения цели данной диссертационной работы, решены в полном объеме.  Положение 1.  Положение подтверждено экспериментальными данными исследований полученных комплексов с йодом методами УФ спектроскопии Проведен анализ оптической плотности. Так же в работе была разработана методика с использованием диффузионной системы, состоящей из двух ячеек равного объема, разделенных между собой полупроницаемой диализной мембраной для изучения

	<p>2) <b>нет</b></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <b>да</b>;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) <b>средний</b>;</p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <b>да</b>;</p> <p>2) нет</p> <p>Положение 2.</p> <p><i>ПЭОЗ характеризуется большей способностью к комплексообразованию с иодом по сравнению с ПВП, что подтверждается большей величиной константы связывания иода с ПЭОЗ (на 30 % выше) и значением коэффициента распределения иода (для иодофора ПЭОЗ – 1,47 и иодофора ПВП – 1,1). При этом оба иодофора проявляют близкую антимикробную активность против штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Candida albicans</i>.</i></p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <b>доказано</b>;</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) <b>нет</b></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <b>да</b>;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) <b>средний</b>;</p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <b>да</b>;</p> <p>2) нет</p> <p>Положение 3.</p>	<p>способности полимера связывать йод.</p> <p>а.</p> <p>Положение 2.</p> <p>Были экспериментально получены и проанализированы константы Хаггинса для различных растворителей. Проведен детальный статистический анализ влияние растворителя и полимера на константу. Подтверждения данных, было осуществлено с помощью изотермической титрационной калориметрии. Проведен детальный статистический анализ зон ингибирования для четырех полимер против двух штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Candida albicans</i>.</p> <p>Положение 3.</p> <p>Впервые разработана методика исследования взаимодействия в системе иод-полимер с использованием диффузионной ячейки. Изучение распределения иода в диффузионной системе показало, что способность к связыванию иода зависит от структуры полиалкилоксазолина: чем больше алкильный заместитель проявляет электронодонорные свойства, тем сильнее комплексообразование. Проведен детальный статистический анализ значимости данных.</p> <p>По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 3 тезисов международных научных конференций. Одна статья, опубликована в рецензируемом научном издании, входящим в первый квартиль (Q1) базы данных Web of Science, вторая - в журнале, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.</p> <p><i>К недостаткам работы следует отнести:</i></p> <p>1. Для наглядности рекомендуется чаще использовать графические схемы, объясняющие основные процессы, происходящие в системе.</p>
--	--	---

		<p><i>Взаимодействие полиалкилоксазолинов ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ с иодом усиливается с повышением электронодонорных свойств алкильного заместителя в ряду -СН<sub>3</sub>&lt;-С<sub>2</sub>H<sub>5</sub> &lt;-С<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и характеризуется увеличением значений коэффициента распределения иода в системах иодофоров и констант Хаггинса</i></p> <p>7.1 Доказано ли положение?  1) <b>доказано</b>;  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  2) <b>нет</b></p> <p>7.3 Является ли новым?  1) <b>да</b>;  2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:  1) узкий;  2) <b>средний</b>;  3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?  1) <b>да</b>;  2) нет</p>	<p>2. Не всегда ясно, требуется ли дополнительная подготовка образцов к <i>in vivo</i> тестам (например, стерилизация)?</p> <p>3. В тексте диссертации присутствует ряд мелких грамматических опечаток. (например, не последовательное использование точки и запятой как десятичного разделителя). Иногда присутствует избыточная занчимость в округлениях при представлении данных (например стр. 50: 44.19±15.78%) Так же шкалы и подписи на некоторых рисунках не всегда надлежащего качества (например Рисунок 29 – оси не подписаны)</p>
8.	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана  1) <b>да</b>;  2) нет</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) <b>да</b>;  2) нет</p>	<p>Выбор методологии строго обоснован широко известными и общепринятыми подходами, а также были развиты новые методики характеристики объектов.</p> <p>При выполнении исследовании по теме диссертационной работы применялись следующие методы синтеза и анализа. Были синтезированы ПМОЗ и ППОЗ химической модификацией коммерчески доступного ПЭОЗ методом, исследованы их структура методами ИК-, ЯМР спектроскопии. Впервые было изучено комплексообразование ПМОЗ, ПЭОЗ, ППОЗ с иодом методами изотермическая титрационная калориметрия, динамическое светорассеяние, капиллярная вискозиметрия, УФ спектроскопия и метод горизонтальной диффузионной ячейки “Ussing</p>

			Chamber". Впервые в работе был применен метод горизонтальной диффузионной ячейки для исследования комплексообразования полимеров с иодом
		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	Теоретические выводы, модели, взаимосвязи и закономерности подтверждены экспериментальными исследованиями включающими детальную характеристику иодофоров и гидрогелей включающие в себя йодофору, а также их антимикробные, мукоадгезивные и местно-раздражающие свойства.
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Практически все важные утверждения в диссертации подтверждены ссылками на достоверную современную литературу.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /не достаточны для литературного обзора	Обширный список использованной литературы включает 203 наименований и является достаточным для реализации поставленной цели диссертационной работы.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Диссертационная работа, несомненно, имеет важное теоретическое значение. Установленные основные закономерности комплексообразования поли(2-оксазолинов) с иодом представляют значительный теоретический интерес.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Практическая значимость работы заключается в синтезе новых поли(2-метил-2-оксазолин) и поли(2-пропил-2-оксазолин) химической модификацией коммерчески доступного поли(2-этил-2-оксазолин). В работе проведены исследования антимикробной активности полученных соединений, а также исследование взаимодействия полиалкилоксазолинов с иодом. Была предложена принципиальная технологическая схема получения гидрогелевых композиций на основе карбопола и комплекса поли(2-этил-2-оксазолина) с иодом, разработан лабораторный регламент получения гидрогелевых ЛФ, рассчитаны материальный баланс производства для 1000 штук продукции в год, производительность основного оборудования и основные экономические показатели производства.

		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) <b>полностью новые</b> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложенные в диссертационной работе подходы к гидрогелевым композициям на основе карбопола и комплекса поли(2-этил-2-оксазолина) с иодом и их твердых растворов являются полностью новыми.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <b>высокое</b> ; 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 образовательной программе «8D07105 – Химическая технология органических веществ».

Решение официального рецензента:

- 1) присудить степень доктора философии (PhD) по образовательной программе «8D07105 - Химическая технология органических веществ».

Старший научный сотрудник (постдок)  
Гентский Университет, Гент, Бельгия, к.ф.-м.н.

Парахонский Богдан Владиславович

10.05.2023

*Tan*  
**BIOTECHNOLOGY-MOB I**  
 PROEFTUINSTRAT 86  
 9000 GENT BELGIUM  
 0032 9 264 59 68