

Отзыв
официального рецензента на диссертационную работу
Казыбатовой Диары Сериковны на тему: «Создание новых биодеградируемых материалов для доставки лекарственных веществ»,
представленной на соискание степени доктора филологии (PhD) по специальности «БД072100 – 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 направлению 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>Соответствует</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» 2020-2022гг, 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	<p>Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта</p>	<p>Полученные результаты по получению биодеградируемых лекарственных форм вносят большой вклад в развитие медицины и здравоохранения, важность работы хорошо раскрыта в литературном обзоре, а также обсуждении результатов работы</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p>1) Высокий;</p> <p>2) Средний;</p> <p>3) Низкий;</p> <p>4) Самостоятельности нет</p>	<p>Уровень самостоятельности автора заключался в подготовке и изучения литературных данных по теме диссертации, постановке синтеза полимерных материалов и получения лекарственных форм на их основе, а также выполнении и интерпретации анализов полученных образцов</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p>1) Обоснована.</p>	<p>Биодеградируемые полимеры могут быть синтезированы различными способами, но одним из наиболее современных</p>

	<p>2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.</p> <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>Отражает</u>; 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p> <p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p> <p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p> <p>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</p>	<p>и универсальных способов можно назвать тиол-ен «клик» реакции. Актуальность раскрыта в полном объеме.</p> <p>Диссертационная работа посвящена получению биодетрадируемых лекарственных форм методом тиол-ен «клик» химии, что полностью отражает тему диссертации</p> <p>Диссертационную работу отличает целостность и логичность постановки цели и задач, а также путей их реализации.</p> <p>Разделы диссертации взаимосвязаны друг с другом, структура диссертационной работы подчинена общей логике.</p> <p>Использованные автором методы и решения полностью аргументированы. Критический анализ есть.</p>
<p>5. Принцип научной новизны</p>	<p>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%)</p> <p>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%)</p> <p>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%)</p>	<p>Полученные результаты являются новыми, так как полученные в данной работе биодетрадируемые материалы для доставки лекарственных средств на основе ПЭГДА-ПЭМП были синтезированы и изучены впервые.</p> <p>Выводы диссертации являются полностью новыми, что подтверждается имеющимися научными публикациями в рецензируемых журналах (Polymer of Advanced Technology; Polymer Science, Part B; Комплексное использование минерального сырья).</p> <p>Технические решения, предложенные в работе, можно считать новыми.</p>
<p>6. Обоснованность основных выводов</p>	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для</p>	<p>Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, поскольку каждый этап исследований был подробно описан</p>

		<p>и проведен с использованием современных методик анализа.</p> <p>Все выносимые на защиту положения были подтверждены экспериментально, являются новыми, а потому и нетривиальными.</p>
<p>7. Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p> <p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдележности:</p> <p>1. ПЭТА-ПЭМЦ, ТМШТА-ПЭМЦ, ПЭГДА-ПЭМЦ сопровождается гелеобразованием в результате протекания тиол-ен «клик» реакций. Состав ИМС влияет на гелеобразование, набухающую способность и механические свойства полученных систем.</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) <u>да</u>; 2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>; 2) <u>нет</u></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) <u>нет</u></p> <p>2. Стехиометрический состав ИМС по функциональным группам для систем ПЭТА-ПЭМЦ и ПЭГДА-ПЭМЦ увеличивает выход геле-фракции, улучшает механические свойства, уменьшает пористость полученных полимерных сеток.</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) <u>да</u>;</p>	<p>1. ПЭТА-ПЭМЦ, ТМШТА-ПЭМЦ, ПЭГДА-ПЭМЦ сопровождается гелеобразованием в результате протекания тиол-ен «клик» реакций. Состав ИМС влияет на гелеобразование, набухающую способность и механические свойства полученных систем.</p> <p>Полимерные материалы на основе ПЭТА-ПЭМЦ, ТМШТА-ПЭМЦ, ПЭГДА-ПЭМЦ были получены впервые. Влияние состава ИМС на гелеобразование было подтверждено методами золь-гель анализа, изучения степени набухания, механическим тестом гелей на сжатие. Химический состав полученных гелей подтвержден методами ИК-, Раман-спектроскопии и элементного анализа на S. Результаты исследования были опубликованы в статье для журнала <i>Polymers of Advanced Technology</i>.</p> <p>2. Стехиометрический состав ИМС по функциональным группам для систем ПЭТА-ПЭМЦ и ПЭГДА-ПЭМЦ увеличивает выход геле-фракции, улучшает механические свойства, уменьшает пористость полученных полимерных сеток.</p> <p>Улучшение механических свойств гелей ПЭГДА-ПЭМЦ характерно для стехиометрического состава ИМС по функциональным группам, данные подкреплены результатами механических исследований. Пористость полученных полимерных сеток была оценена методами СЭМ и АСМ, которые показали, что уменьшение пористости полученных полимерных сеток ПЭТА-ПЭМЦ, ТМШТА-ПЭМЦ и ПЭГДА-ПЭМЦ существенно образцам со стехиометрическим составом ИМС по функциональным группам.</p> <p>Результаты исследования были опубликованы в статье для журнала <i>Polymers of Advanced Technology</i>.</p> <p>3. Мукоадгезивные свойства гидрогелей на основе ПЭГДА-</p>

	<p>2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет</p> <p>4. Гели на основе ПЭТА-ПЭМЦ, ТМПТА-ПЭМЦ, ПЭГДА-ПЭМЦ обладают биодеградируемостью в растворах перекиси водорода и печеночной эстеразы, что может позволить их использование в качестве</p>	<p><u>ПЭМЦ</u> улучшаются в результате увеличения содержания <u>тиольных групп</u> в своем составе.</p> <p>Впервые исследованы мукоадгезивные свойства новых полимерных материалов на основе ПЭГДА-ПЭМЦ. Показано, что преобладание тиольного компонента ПЭМЦ улучшает мукоадгезивные свойства за счет образования дисульфидных связей между SH группами пистеина слизистых тканей и непрореагировавшими сульфидными группами гели ПЭГДА-ПЭМЦ.</p> <p>Результаты по данному положению не были опубликованы в статье, но данные представленные в диссертации, полностью подтверждают положение.</p> <p>4. Гели на основе ПЭТА-ПЭМЦ, ТМПТА-ПЭМЦ, ПЭГДА-ПЭМЦ обладают биодеградируемостью в растворах перекиси водорода и печеночной эстеразы, что может позволить их использование в качестве систем для доставки лекарственных веществ.</p> <p>В растворе перекиси водорода гели ПЭТА-ПЭМЦ, ТМПТА-ПЭМЦ, ПЭГДА-ПЭМЦ разлагались, проходили через стадию набухания. В работе исследовано влияние концентрации раствора пероксида водорода на скорость биодеградации образцов ПЭТА-ПЭМЦ, ТМПТА-ПЭМЦ, ПЭГДА-ПЭМЦ, кроме того, показано, что состав самих гелей также влияет на характер биодеградации.</p> <p>Результаты исследования для гелей на основе ПЭТА-ПЭМЦ, ТМПТА-ПЭМЦ были опубликованы в статье для журнала <i>Rollments of Advanced Technology</i>.</p> <p>5. В качестве лекарственных форм наиболее привлекательными с точки зрения эффективности является антибактериальная система ПЭГДА-ПЭМЦ с клиндамицин фосфатом по сравнению с противогрибковой системой ПЭГДА-ПЭМЦ с клотримазолом. При этом ПЭГДА-ПЭМЦ с клотримазолом демонстрирует более высокую пролонгацию выделения ДВ.</p> <p>Характер выщелобождения клиндамицин фосфата и клотримазола из полимерной матрицы ПЭГДА-ПЭМЦ носит пролонгированный характер. Установлено, что гели</p>
--	---	---

систем для доставки лекарственных веществ.

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

5. В качестве лекарственных форм наиболее привлекательными с точки зрения эффективности является антибактериальная система ПЭГДА-ПЭМП с клиндамицин фосфатом по сравнению с противотрибковой системой ПЭГДА-ПЭМП с клопримазолом. При этом ПЭГДА-ПЭМП с клопримазолом демонстрирует более высокую пролонгацию выделения ЛВ.

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

ПЭГДА-ПЭМП с клиндамицин фосфатом обладают хорошими антимикробными свойствами, зависящими от степени загрузки ЛВ в лекарственную форму. Противотрибковая активность ПЭГДА-ПЭМП с клопримазолом проявляется меньше по сравнению с антимикробными свойствами ПЭГДА-ПЭМП с клиндамицин фосфатом.
Результаты по данному положению не были опубликованы в статьях, но результаты исследований, представленные в диссертации, полностью подтверждают положение.

Замечания и пожелания по работе:

Если рассматривать работу в целом, то диссертации производит положительное впечатление. Можно отметить прамотную постановку исследований, решение поставленных задач и их обсуждение. Серьезных замечаний и вопросов по работе нет.

Однако хотелось бы высказать:

1. Для чего изучались термические свойства гелей при высоких температурах, целесообразнее высчитать стабильность при температурах 35-38°C.

2. При ознакомлении с экспериментальной частью, а именно с характеристикой исходных веществ обращает внимание, что практически все реактивы использованы без предварительной очистки. Это относится к реагентам производства Sigma-Aldrich, а также фирмы «Реактивснаб.» Казахстан.

3. Гели на основе ПЭТА-ПЭМА и ТМПТА-ПЭМА промотировались использованием ДМФА как растворителя. С моей точки зрения можно было бы испытать ДМСО, как растворитель менее токсичный и используемый в медицинской практике.

4. На основании данных ИК-спектроскопии Вы указываете на непрореагировавшие связи С=C групп, для доказательства наличия этих связей можно было привлечь обычные химические методы.

5. Не совсем ясен выбор растворителей для определения степени набухания гелей (вода, этанол, хлороформ).

	<p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий; 2) средний; 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да; 2) нет</p>	
<p>8. Принципы достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>1) да; 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:</p> <p>1) да; 2) нет</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):</p> <p>1) да; 2) нет</p> <p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p> <p>8.5 Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Методология работы достаточно подробно описана в разделе экспериментальной часть. Она включает подробное описание методики проведения исследований, в том числе анализа алгезивных и биодетрадируемых свойств, анализа антимикробных свойств.</p> <p>Все использованные в данной работе методы анализа считаются подходящими для проведения подобного рода исследований. В работе был использован ряд современных методов исследования и анализа: ИК-спектроскопия с Фурье-преобразованием, РАМАН-, УФ-спектроскопия с ТГА, СЭМ, АСМ, травиметрия, механический анализ, элементный анализ, микробиологические испытания, исследования биодетрадиционных и мукоалгезивных свойств</p> <p>Все предложенные способы оптимизации для получения лекарственных форм были проверены экспериментальным путем.</p>
<p>9 Принципы практической ценности</p>	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>Впервые методом титлен «клик» химии были получены тели на основе ПЭТА-ПЭМП, ТМПА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП и изучено влияние состава ИМС на выход гель-фракции, механические свойства, пористость,</p> <p>Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p> <p>Список литературы содержит почти двести источников, что достаточно для литературного обзора.</p>

	<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>Мукоадгезивные и биодеградационные свойства полученных полимерных материалов.</p> <p>Разработка и синтез эффективных систем доставки лекарственных средств имеют жизненно важное значение для медицины и здравоохранения. В данной работе показано, что полученные гели благодаря своим мукоадгезивным и биодеградируемым свойствам могут быть предложены в качестве перспективных биодеградируемых носителей лекарственных веществ.</p>
<p>10. Качество написания и оформления</p>	<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p>1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> <p>Качество академического письма:</p> <p>1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Все предложения являются абсолютно новыми, что подтверждается опубликованными научными статьями.</p> <p>Качество академического письма – высокое.</p>

Присудить степень доктора философии (PhD) по специальности «6D072100 – ХТОВ»

Официальный рецензент:

Доктор химических наук,
профессор кафедры Химической и
биохимической инженерии
КазНУТУ имени К.И. Сатпаева



Г.И. Бойко

Бойко Г.И.