

**Отзыв официального рецензента
на диссертационную работу Беркенова Айдара Каиповича
на тему: «Модифицирленген экдистероидтар негізінде жаңа субстанцияны
химиялық жасау» представленную на соискание степени доктора
философии (PhD) по специальности 6D074800 - Технология
фармацевтического производства**

Актуальность темы исследования и соответствие ее направлениям развития науки и (или) государственным программам.

Рынок фармацевтической продукции является одним из стратегических секторов для экономики и социального развития страны. Рост качества жизни, обеспечение трудоспособности населения напрямую зависит от уровня развития здравоохранения и фармацевтической отрасли. Кроме того, ежегодно увеличивается не только численность населения, но и уровень заболеваемости. Это подтверждает наблюдаемый на фармацевтическом рынке стабильный рост объемов продаж лекарственных средств. Однако, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Казахстан спрос на лекарственные препараты в Казахстане почти на 90% покрывается за счет импорта.

В связи с этим, одним из первоочередных задач, поставленных правительством РК в области лекарственного обеспечения, является развитие фармацевтической промышленности для удовлетворения потребности населения в лекарственных средствах, в том числе в фитопрепаратах на основе отечественного растительного сырья.

В последние годы интерес многих мировых научных центров прикован к таким перспективным классам биологически активных веществ, как стероидные соединения. Уникальные свойства молекул, характеризующиеся жесткостью углеродного скелета и наличием многочисленных функциональных групп со строго определенной пространственной ориентацией, позволили им стать основой многих препаратов анаболического, адаптогенного, кардиотонического, гипохолестеринемического, гепатопротекторного, тонизирующего и антиоксидантного спектра действий.

В этой связи, вопросы изучения вторичных метаболитов, в частности полигидроксилированных стероидов-эксдистероидов из доступного растительного сырья Республики Казахстан, модификация их молекул с последующим биоскринингом, а также установление основных закономерностей взаимосвязи между структурой и биологической активностью в настоящее время являются особо актуальными и практически важным.

Обобщая вышесказанное, диссертационная работа выполнена в рамках Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016 - 2019 годы, Национальной политики лекарственного обеспечения, общегосударственного направления по развитию фармацевтической промышленности, снижению импортозависимости казахстанских отечественных производителей, путем создания новых фитосубстанций и фармацевтического продукта под условным названием «20EBCD», что, в свою очередь, является актуальным, имеет современный научный интерес, теоретическую значимость и весомое прикладное значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация выполнена в соответствии с требованиями к оформлению диссертационных работ, изложена в научном стиле и состоит из введения, литературного обзора, раздела, посвященного материалам и методам исследования и трех основных разделов, посвященных собственным исследованиям, выводов, заключения и практических рекомендаций.

Во введении описаны актуальность и новизна темы, приведены цель, объекты исследования, задачи, отражены положения, выносимые на защиту и практическая значимость исследований.

В первой главе соискатель акцентировал внимание на новых видах и источниках фитоэкдистероидов. Скрининг и современные методы получения фитоэкдистероидов из растительного сырья. Рассмотрены новые производные фитоэкдистероидов, полученные путем химической трансформации и изучена их биологическая активность. Проведен анализ использования циклодекстринов в качестве агентов, повышающих биодоступность и биоэффективность фитоэкдистероидов.

Во второй главе докторантом описаны объекты исследования, материалы, активные и вспомогательные вещества, методы и методики, соответствующие требованиям Государственной Фармакопеи РК, официально признанных в Республике Казахстан Фармакопей и других нормативных документов. В частности, в диссертационной работе применены верифицированные фармакопейные аналитические методики контроля качества разработанных фитосубстанций и лекарственных форм, полученные валидированными технологическими процессами, описаны методы доклинических исследований, что подтверждает глубину проведенных исследований и доказывают обоснованность научных выводов.

В третьей главе автором приведены результаты получения модифицированных производных экдистерона и проведена его стандартизация. В качестве оптимального решения вопросов гидрофобности экдистерона предлагается решение путем комплексообразования экдистерона с α , β и γ -циклодекстринами.

Также в ходе выполнения работ соискатель провел ЯМР-спектроскопическое исследование α -, β -, γ -циклодекстриновых комплексов включения с экдистероном. Результаты исследования растворимости полученной гидрофильной субстанции являются перспективной основой для новых фармацевтических разработок на ее основе. Что в итоге демонстрирует соискатель при разработке технологической схемы для наработки субстанции под условным названием «20EBCD». Данная технология наработки субстанции апробирована на фармацевтическом предприятии НПЦ «Химфармсинтез» г.Минск, разработаны аналитические нормативные документы согласно рекомендаций ICH Q8 и требований ГФ РК при стандартизации и при изучении стабильности выше указанной субстанции.

Четвертая глава посвящена исследованию безопасности и биологической активности полиоксистероидной субстанции «20EBCD». Острую токсичность субстанции изучали по методике Тейтнера - Миллера на беспородных белых крысах-самцах. Также соискатель определил экспериментальную дозу для субстанции «20EBCD» выбрали на основании результатов исследования дозовой зависимости нарастания динамической работоспособности животных, путем сравнения времени активного плавания крыс до начала эксперимента и по истечении двух недель введения разработанной субстанции. В результате проведенных экспериментов в диссертации показано, что данная субстанция обладает выраженной адаптогенной активностью. При этом следует отметить, что активность изучаемого соединения более выражена, чем у широко используемого адаптогена – экдистерона Левзеи сафлоровидной.

Высокий уровень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения диссертационной работы определяют глубокое исследование и систематизацию массива научных зарубежных и отечественных публикаций; подтверждены экспериментальными исследованиями с применением инновационных методов, технологий исследования и использования современного оборудования (ультразвуковое экстрагирование, ГХ-масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия); доказаны статистическими данными. Полученные соискателем результаты, подтвержденные практическими внедрениями, соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам.

Степень новизны каждого научного результата, выводов и заключения, сформулированных в диссертации. Впервые получены комплексобразованные гидрофильные производные экдистерона с α , β и γ -циклодекстрином, ранее не описанные в литературе;

Также в данной диссертационной работе впервые проведены исследования структурного строения новых производных с помощью ИК-, масс-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии;

Впервые разработана оптимальная технология получения и наработки супрамолекулярной субстанции;

Впервые изучена острая токсичность данной субстанции, установлена её безопасность, высокая адаптогенная и актопротекторная активность и возможность применения в практической медицине и фармации.

При проведении научного исследования соискателем диссертационной работы получены научные результаты, которые являются важными в фундаментальной и прикладной науке, что демонстрирует высокую степень новизны каждого научного результата, сделанных автором выводов и заключения, сформулированных в данной диссертации.

Диссертационная работа Беркенова Айдара Каиповича построена в едином методологическом подходе в соответствии с логикой проведения научного исследования. Отличительной особенностью данной диссертации является компетентное составление структуры научной работы, включая план, формулировку актуальности, четкого и емкого определения цели и задач, логического изложения исследования, обоснования выводов, заключений, которые полностью соответствуют поставленным задачам, закономерно вытекают из материалов и методов работы и обозначают достижение ее цели, все это свидетельствует о внутреннем единстве диссертационной работы.

Результаты проведенного диссертационного исследования отражают принцип практической ценности и направлены на практическое использование полученных диссертантом научных результатов. Подход к фармацевтической разработке субстанции «20EBCD», основанный на принципах качества (Quality by Design), гарантирует выпуск качественных, эффективных и безопасных препаратов отечественного производства в рамках стратегии государства и реализации государственных программ, Национальной политики лекарственного обеспечения и Стратегического плана Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 гг.

Научные результаты данной диссертации можно охарактеризовать как вклад автора в решение актуальных вопросов развития фармацевтической индустрии Казахстана.

Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации

Основные положения, результаты, выводы и заключения подтверждены научными работами в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан – 4, в журналах, входящих в базу данных Scopus (Elsevier)– 1, в материалах международных научно-практических конференций (в странах Россия, Украина, Казахстан, Беларусь) – 5, патентом на изобретение полезной модели – 1. Всего по результатам исследований опубликовано 10 научных работ, включая патент.

Оценка самостоятельности докторанта, достоверности результатов, внутреннего единства диссертации и академической честности

Диссертационная работа Беркенова А.К. охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается актуальностью изучаемого вопроса, полученными результатами, наличием последовательной схемы исследований, а также содержит новые научные результаты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

Соответствие аннотации содержанию диссертации

Содержание аннотации полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Диссертационная работа Беркенова А.К. выполнена в соответствии актуальными направлениями развития фармации и технологии фармацевтического производства лекарств, с соблюдением принципов научной новизны, практической ценности и академической честности. Автору удалось решить поставленные задачи и доказать состоятельность выносимых на защиту положений. Тем не менее, отмечая положительные стороны диссертационного исследования, имеются следующие рекомендации по оформлению диссертации:

- в работе имеются орфографические и стилистические изменения;
- в разделе 2.0 «Материалы и методы» допущена некорректная стилистика изложения использованных методик;
- в диссертационной работе в главе 3 экспериментальной части на субстанцию не указана ссылка на нормативный документ;
- в диссертационной работе при стандартизации субстанции указаны не все показатели её качества;
- уточнить, какими именно методиками подтверждаются изучаемые фармакологические эффекты разработанной субстанции;
- Учитывая высокую биологическую активность фитоэкдистероидов можно было бы провести биоскрининг и на другие виды биоактивности;
- При изучении стабильности субстанции в процессе хранения следует указать вид упаковки, для подтверждения идентичности упаковки.

А также есть незначительные технические недочеты и стилистические погрешности на страницах 14, 18, 20, 25, 34, 63, 101.

Вопросы:

1. Рассматривались ли Вами вопросы масштабирования процесса производства субстанции в промышленных условиях?
2. Изучали ли Вы возможность производства субстанции с точки зрения полного цикла производства?

Вышеуказанные рекомендации, замечания по оформлению диссертации и возникшие вопросы в ходе рецензирования диссертационной работы не носят

принципиального характера и не снижают значения выполненных научных исследований и ее практическую значимость.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Правил присуждения степеней и возможности присуждения докторанту Беркенову А.К. степени доктора философии PhD 6D074800 - Технология фармацевтического производства

Диссертационная работа PhD докторанта Беркенова Айдара Каиповича на тему: «Модифицирленген экдистероидтар негізінде жаңа субстанцияны химиялық жасау», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства», является самостоятельным, завершенным научно-исследовательским трудом, выполненным автором на актуальную тему на высоком уровне, обладает научной новизной и имеет практическую значимость. Представленные инновационные технологические, научно-обоснованные решения и разработки вносят значительный вклад в решении актуальных проблем практической медицины и фармации Республики Казахстан. Научная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени PhD по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства».

Диссертация Беркенова Айдара Каиповича на тему: «Модифицирленген экдистероидтар негізінде жаңа субстанцияны химиялық жасау» заслуживает высокой научной оценки, а ее автор – присуждения искомой степени доктора философии (PhD).

Заведующая кафедрой клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации, доктор химических наук, профессор



Журавель И.А.