

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 (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	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:	Диссертационное исследование посвящено созданию новых материалов на основе полимерных комплексов поли(2-оксазолинов) с иодом. 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».
		1) <u>Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</u> 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)	Диссертационная работа выполнялась в рамках программы грантового финансирования Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан AP08052780 «Разработка технологии получения новых вагинальных лекарственных форм на основе гидрофильных полимеров» на 2020–2022 гг.
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 полиалкилоксазолинов (ПАОЗ). Раскрыта важность данных материалов для науки и перспективность применения в качестве иодофоров.
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 иодофоров на основе поли(2-оксазолинов) 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 комплексы иод-полимер, которые находят применение в качестве дезинфицирующих средств, антимикробных и антибактериальных препаратов. Новый класс полимеров, привлечших значительное внимание исследователей в последние два десятилетия - поли(2-оксазолины). Некоторые неионогенные поли(2-оксазолины), растворимы в воде. Они обладают отличной биосовместимостью, цито- и гемосовместимостью и неиммуногенностью. В связи с этим проводимые докторантом синтез и исследование новых иодофоров на основе поли(2-оксазолинов) перспективны для создания новых лекарственных форм антисептического и антибактериального назначения (накожные, мукоадгезивные, буккальные, вагинальные и др.).
		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> ; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов	Предложенные автором решения аргументированы. Так, например, химический состав полученных полимеров подтвержден методами ИК и ¹ H ЯМР спектроскопии. Для подтверждения наличия полимер-иодных комплексов использовали УФ-спектрофотометр. Распределение молекулярного иода между раствором, содержащим

			<p>полимеры, и раствором без полимера изучали с использованием горизонтальной диффузионной ячейки Ussing Chamber, разделенной полупроницаемой целлюлозной мембраной. 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? 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Научные результаты являются новыми, так как в рамках диссертационного исследования впервые получены 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, выделение иода из полученных гелей.</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>Выводы диссертации являются новыми, что подтверждается публикациями в рейтинговых научных изданиях:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Makhayeva D.N., Filippov S.K., Yestemes S.S., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V.V. Polymeric iodophors with poly(2-ethyl-2-oxazoline) and poly(N-vinylpyrrolidone): optical, hydrodynamic, thermodynamic, and antimicrobial properties // Eur. Polym. J. – 2022. - V. 165, №15. –P. 111005. 2. Makhayeva D. N., Irmukhametova G. S., Khutoryanskiy V. V. Polymeric Iodophors: Preparation, Properties, and Biomedical Applications // Review Journal of Chemistry, 2020, Vol. 10, No. 1–2, pp. 40–57.
		<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>Решения, предложенные в рамках данного диссертационного исследования, могут лечь в основу создания новых лекарственных форм антисептического и антибактериального назначения (накожные, мукоадгезивные, буккальные, вагинальные и др.). Более того, разработана принципиальная технологическая схема опытного производства гидрогелевых композиций на основе ПЭОЗ.</p>

6.	Обоснованность основных выводов	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)	Все выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах и согласуются с литературными источниками, приведенными в диссертации.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p><i>Положение 1.</i></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><i>Положение 2.</i></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><i>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.</p> <p>Положение доказано, т.к. используя спектральные данные, измерения оптической плотности, вязкости и гидродинамических параметров установлен состав и свойства комплекса полимер-иод. Положение не является тривиальным, так как комплексы ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ с иодом ранее не исследовались. Впервые получены комплексы ПЭОЗ-иод. 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><i>Положение 2.</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>.</p>

		<p>1) <u>да</u>; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p><i>Положение 3.</i> 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u> 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Данное положение вытекает из результатов эксперимента, полученного на основании данных об образовании комплексов методами УФ-видимой спектрометрии, разделения через полупроницаемую мембрану, вискозиметрии, динамического светорассеяния и изотермической титрационной калориметрии. Доказано, что коэффициент распределения для ПЭОЗ – иод существенно выше чем для комплексов иода с ПАК, ПВП. Данное явление интерпретировано на основе ранее известных фактов, но не является тривиальным. В настоящее время нет исследований, сообщающих о получении иодофоров на основе поли(2-оксазолинов) и иодсвязывающей способности этих полимеров. Результаты могут найти широкое применение, поскольку полимерные комплексы используются в различных областях, не только в медицине, но и промышленности, сельском хозяйстве, быту и т.д.</p> <p>Замечание.</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Иодофоры на основе ПЭОЗ и ПВП имеют близкие значения ингибирования в отношении роста микроорганизмов (с.76), в связи с чем надо более убедительно показать преимущества нового иодофора.</i> <i>Добавление ПЭОЗ к комплексу карбопол-иод незначительно влияет на подавление роста Candida Albicans (11,00 и 11,33, табл.4). Следует аргументировано доказать необходимость введения полиалкилоксазолина.</i> <p><i>Положение 3.</i> Взаимодействие полиалкилоксазолинов ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ с иодом усиливается с повышением электронодонорных свойств алкильного заместителя в ряду -CH₃-<-C₂H₅ <-C₃H₇ и характеризуется увеличением значений коэффициента распределения иода в системах иодофоров и констант Хаггинса.</p>
--	--	---	---

			<p>Довольно подробно изучено комплексообразование ПМОЗ, ПЭОЗ и ППОЗ с иодом в водных растворах, содержащих иодид калия, этанол с использованием ряда физико-химических методов, включая УФ-видимую спектрофотометрию, вискозиметрию, динамическое светорассеяние, изотермическую титрационную калориметрию и разделение через полупроницаемую мембрану. Эти методы являются универсальными и позволяют получить достаточно достоверные данные. Результат является новым и отражен в соответствующей статье.</p> <p>Замечаний <i>нет</i>.</p>
8.	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 1) <u>да</u> ; 2) <u>нет</u>	<p>Методология проводимых исследования обоснована и достаточно подробно описана в диссертации. Автор проводит сравнение между структурой, составом и свойствами полимерных материалов. О правильности выбора методологии свидетельствуют и полученные результаты. 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>
		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) <u>нет</u>	<p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований. Так, для идентификации и анализа синтезированных веществ применялись ИК и ¹H ЯМР спектроскопии. Автор использовал методы вискозиметрических исследований, исследование гидродинамического радиуса методом динамического светорассеяния, изотермические калориметрические исследования. Применяли современный прибор для изучения реологии гидрогелей Anton Paar Modular Compact Rheometer 102. Полученные данные обработаны методами математической статистики, показаны стандартные отклонения и доверительный интервал.</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	Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальными исследованиями. Синтезированные материалы идентифицированы, их свойства и характеристики доказаны инструментальными методами.
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную литературу, в основном это качественные международные издания за последние 20 лет.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /не достаточны для литературного обзора	Обширный список использованной литературы, включающий 203 источника, свидетельствует о большой работе по предварительному анализу проблемы.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Диссертационная работа, безусловно, имеет теоретическое значение. Действительно, впервые было изучено комплексообразование полиалкилоксазолинов с иодом и дана сравнительная характеристика иодофоров на основе ПВП и ПАОЗ различными физико-химическими методами. Исследованы <i>in vitro</i> их антимикробные свойства, <i>in vivo</i> мукоадгезивные свойства, местнораздражающее действие на животных для установления возможности применения в качестве вагинальных лекарственных форм.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Диссертация имеет важное значение для медицины и здравоохранения так как направлена на разработку эффективных систем доставки лекарств. В работе показано, что полученные комплексы имеют необходимые антимикробные и мукоадгезивные свойства.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложенные в диссертации подходы к получению на основе полимерных комплексов иодофоров, обладающих необходимыми антимикробными и мукоадгезивными свойствами, являются полностью новыми. 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 грамотно, научным языком, в доступном, профессиональном стиле. Формулировки основных положений и выводов носят законченный исследовательский характер. Вышесказанное доказывает законченность и научную значимость представленной работы и соответствие автора 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»

Член Правления – проректор по научной работе
 Карагандинского университета им. Е.А. Букетова,
 член-корр. НАН РК, д.х.н., профессор



Тажбаев Е.М.

