

РЕЦЕНЗИЯ

доктора фармацевтических наук, профессора-исследователя Школы фармации НАО «Медицинский университет Караганды» Ивасенко Светланы Александровны на диссертационную (PhD) работу Ташенова Ерболата Ордабековича на тему «Новые производные доступных монотерпеноидов растений Казахстана и их биологическая активность», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060600 – «Химия»

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами.

В настоящее время особую значимость приобретают лекарственные средства растительного происхождения, применяемые для профилактики и лечения различных заболеваний, на мировом рынке лекарственных препаратов доля средств растительного происхождения составляет более 40 %, причем в последние годы появилась тенденция к ее увеличению. По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, в течение ближайших 10 лет доля фитопрепаратов в общем объеме лекарственных средств составит более 60 %. Преимущество растительных лекарственных средств по сравнению с синтетическими препаратами заключается в мягкости их терапевтического действия наряду с отсутствием выраженных побочных эффектов.

Уникальная и богатая флора нашей республики, насчитывающая более 6 тысяч видов растений, из которых 667 видов являются эндемичными, представляет собой потенциальное возобновляемое сырье и предрасполагает к развитию фитохимических производств и созданию новых оригинальных лекарственных препаратов широкого спектра действия.

Одной из актуальных и приоритетных задач развития отечественного фармацевтического производства, в рамках различных государственных программ, является поиск и выбор растительных объектов с практически ценными свойствами, разработка технологии получения биологически активных веществ, химическая модификация, с последующим созданием на их основе новых лекарственных препаратов.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Ташенова Е.О. на тему: «Новые производные доступных монотерпеноидов растений Казахстана и их биологическая активность» является актуальной и практически важной.

Диссертационная работа выполнена в рамках совместных научно-исследовательских работ, проводимых в Институте прикладной химии при кафедре химии Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева, в Институте фармацевтической химии университета Сегед (г. Сегед, Венгрия) и на кафедре химии Католического университета Леувен (г. Леувен, Бельгия).

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.

Диссертационная (PhD) работа выполнена в соответствии с правилами оформления диссертации на соискание степени доктора философии (PhD), доктора по профилю, и включает все необходимые структурные элементы: введение, основную часть, обсуждение результатов, заключение, список использованных источников и приложения.

Ташеновым Е.О. обоснована актуальность выбора темы диссертации, четко обозначены цель и задачи исследования, изложены новизна и практическая значимость полученных результатов.

В процессе выполнения работы диссертантом получены новые, научно обоснованные результаты по разработке нового способа получения (+)-сабинола и R-терпинен-4-ола из ЭМ *Juniperus sabina* L., синтезу новых производных на основе выделенных (+)-сабинола и терпинен-4-ола, строение которых установлено с применением современных спектральных методов, изучению цитотоксической и антирадикальной активности 3 новых синтезированных производных, изучению возможности использования синтезированных 3-амино-1,2-диолов, 1,3-диолов и триолов (+)-сабинола в качестве катализаторов при этилировании бензальдегида диэтилцинком.

Практическая значимость исследования заключается в разработке технологии получения (+)-сабинола и R-терпинен-4-ола из ЭМ *Juniperus sabina* L., обеспечивающий количественный выход монотерпеноидов соответствующего качества, перспективных для синтеза новых биологически активных производных; возможности использования трех производных (+)-сабинола для разработки новых лекарственных средств противоопухолевого действия, применении синтезированных аминодиолов на основе (+)-сабинола в качестве хиральных катализаторов для синтеза энантиоочищенных соединений.

По результатам диссертации опубликованы 9 работ, из них 2 статьи в международных изданиях, имеющих ненулевой импакт-фактор по данным базы научных журналов Scopus (Q3) и Web of Science (Q2); 3 статьи в журналах, входящих в список рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК и 4 тезиса в материалах международных и республиканских конференций.

Диссертация Ташенова Е.О. по объему проведенных научных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, соответствует требованиям, предъявляемым к PhD диссертациям по специальности 6D060600 – «Химия».

3. Степень обоснованности и достоверности каждого научного результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Ташенова Е.О. является завершенным исследованием, выполненным на высоком научном и профессиональном уровне. Результаты, выводы, заключение, сформулированные в диссертации научно обоснованы и экспериментально подтверждены.

Достоверность результатов не вызывает сомнений, так как они получены с применением современных инструментальных методов исследований.

4. Степень новизны каждого научного результата (положения), вывода соискателя, сформулированных в диссертации.

Диссертация Алимовой У.С. содержит новые научно обоснованные экспериментальные результаты, технологические, экономические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие химии:

- Разработан новый способ получения (+)-сабинола и R-терпинен-4-ола из ЭМ *Juniperus sabina* L., обеспечивающий количественный выход монотерпеноидов с чистотой не менее 95%, перспективных для синтеза новых биологически активных производных.

- На основе выделенного (+)-сабинола синтезировано 19 новых ранее не описанных в литературе соединений, строение которых однозначно установлено с применением современных спектральных методов и рентгеноструктурного анализа.

- На основе выделенного терпинен-4-ола синтезировано 6 новых ранее не описанных в литературе соединений, строение которых однозначно установлено с применением современных спектральных методов.

- Проведен биоскрининг 3 новых синтезированных производных на цитотоксическую и антирадикальную активность.

- Впервые синтезированные 3-амино-1,2-диола, 1,3-диол и триола (+)-сабинола были использованы в качестве катализаторов при этилировании бензальдегида диэтилцинком.

5. Практическая и теоретическая значимость научных результатов.

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, имеют как фундаментальное, так и прикладное значение.

Теоретическая значимость исследования заключается:

- в разработке способа получения монотерпеноидов из можжевельника казацкого;

- в расширении общих знаний по химическим свойствам моно- и бициклических монотерпенов с гидроксильными и алкенильными функциональными группами;

- в усовершенствовании процесса этилирования бензальдегида диэтилцинком, за счет использования в качестве катализаторов синтезированных 3-амино-1,2-диолов, 1,3-диолов и триолов на основе (+)-сабинола.

Практическая значимость исследования заключается:

- в разработке технологии получения (+)-сабинола и R-терпинен-4-ола из ЭМ *Juniperus sabina* L., обеспечивающий количественный выход монотерпеноидов соответствующего качества, перспективных для синтеза новых биологически активных производных;

- три производных (+)-сабинола обладают цитотоксической активностью и в перспективе могут быть использованы для разработки новых лекарственных средств противоопухолевого действия;

- в применении синтезированных аминокдиолов на основе (+)-сабинола в качестве хиральных катализаторов для синтеза энантиочистых соединений.

6. Замечания, предложения по диссертации.

По диссертационной работе имеются следующие замечания и предложения:

1. «**Теоретическая значимость исследования** заключаются в том, что разработаны методы по препаративному извлечению монотерпеноидов из природных источников». Диссертантом не разработаны «методы по препаративному извлечению монотерпеноидов», а разработан способ получения монотерпеноидов из можжевельника казацкого с применением традиционных методов гидродистилляции, дистилляции при пониженном давлении и колоночной хроматографии. Обобщать не стоит, т.к. экспериментально не доказано, что разработанный способ будет также эффективен при работе с другими растениями. Поэтому, лучше указать растение, с которым работал диссертант. Кроме того, к природным источникам монотерпеноидов относятся не только растения. Монотерпеноиды найдены и в других организмах природного происхождения, в бактериях, грибах, водорослях, насекомых и даже в некоторых высших животных, таких как аллигаторы и бобры.

2. «Препаративное извлечение» - неверное словосочетание. Поскольку Извлечение – процесс получения суммы веществ из растительного сырья, а именно, извлечение эфирного масла и/или суммы экстрактивных веществ из растительного сырья. Препаративными по определению могут быть разделение, выделение, очистка, концентрирование, иными словами, получение индивидуальных компонентов из эфирного масла, суммы экстрактивных веществ или фракций.

3. Подпункт «2.7 Методика определения биологической активности», в названии слово «Методика» в единственном числе, а в материалах диссертации описаны две методики по изучению биологической активности.

4. Стр. 86, в Таблице 10 – Присоединение диэтилцинка к бензальдегиду, катализируемое различными типами диолов, триолов и аминокдиолов при комнатной температуре, что значит «е (%)»?

5. Не могу согласиться с предположением диссертанта «На цитотоксическую и антирадикальную виды активностей тестировались лишь 3 производных сабинола. Так как все производные сабинола имели схожую молекулярную структуру с идентичными каркасами, то предполагалось, что для всех остальных производных показатели по этим видам биологической активности должны иметь приблизительно равные значения.» Экспериментально доказано, что биологические свойства даже стереоизомеров, например, по одному атому водорода или метильной группе, могут отличаться в несколько раз. Поэтому лучше изучить биологические

свойства всех полученных новых производных.

6. Проводилось изучение общих и возможных эксплуатационных запасов можжевельника казацкого?

Однако, указанные замечания не снижают ценности проведенных исследований и полученных результатов.

7. Соответствие содержания диссертации в рамках требованиям Правил присуждения степеней.

Диссертационная (PhD) работа Ташенова Ерболата Ордабековича на тему «Новые производные доступных монотерпеноидов растений Казахстана и их биологическая активность» является завершенным научным трудом, по своей актуальности, теоретической и практической значимости, а также уровню апробации полученных результатов, соответствует требованиям «Правил присуждения степеней», предъявляемым к докторским (PhD) диссертациям, а ее автор, Ташенов Е.О., заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060600 – «Химия».

Рецензент,
д.фарм.н., профессор-исследователь
Школы фармации
НАО «Медицинский
университет Караганды»

С.А. Ивасенко

Подпись д.фарм.н. С.А. Ивасенко

« 01 » декабря 2020 г.

«КАРАГАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ»
КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ
РАСТАЙМЫН
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»
Подлинность подписи
ЗАВЕРЯЮ
АКЦИОНЕРЫ
Директор ДУЧР

