

6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша
 философия докторы (PhD) дәрежесін алу мақсатында

Ұлжалғас Бақытжанқызы Исаеваның

«Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы қышқылдардың
 амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау»
 тақырыбына дайындалған диссертациялық жұмысы бойынша ресми

рецензенттің

СЫН – ШКІРІ

№ р/н	Критерийлер	Критерийлер сәйкестігі	Ресми рецензенттің ұстанымы
1	Диссертация тақырыбының (бекіту күніне) ғылымның даму бағыттарына және/немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкес болуы	<p>1.1 Ғылымның даму бағыттарына және/немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігі:</p> <p>1) Диссертация мемлекет бюджетінен қаржыландырылатын жобаның немесе нысаналы бағдарламаның аясында орындалған (жобаның немесе бағдарламаның атауы мен нөмірі);</p> <p>2) Диссертация басқа мемлекеттік бағдарлама аясында орындалған (бағдарламаның атауы)</p> <p>3) Диссертация Қазақстан Республикасының Үкіметі жанындағы Жоғары ғылыми-техникалық комиссия бекіткен ғылым дамуының басым бағытына сәйкес (бағытын көрсету)</p>	<p>Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2022 жылғы 24 қарашадағы № 945 қаулысы бойынша 2020 жылдан бері Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2026 жылға дейінгі бағдарламасына сәйкес келеді.</p> <p>Диссертациялық жұмыс "Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты" АҚ, синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында ғылыми-зерттеу жұмыстарының жоспарына сәйкес «Қажетті қасиеттері бар бейорганикалық, органикалық, полимерлі қосылыстарды, жүйелер мен материалдарды құрудың физика-химиялық негіздері» (Ғылыми-техникалық бағдарлама № BR05234667) (2018-2020 ж.), «Инфекцияға қарсы белсенділігі бар бірегей отандық инновациялық фармацевтикалық субстанцияларды (лигандтарды) әзірлеу» (Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің гранттық қаржыландыру жобасы № AP05131065) (2018-2020 ж.ж.), «Табиғи шикізат және техногендік қалдықтар негізінде көпфункционалды мақсаттағы инновациялық материалдар» (№BR0965255 ғылыми-техникалық бағдарлама) (2021-2023 ж.ж.) тақырыптары бойынша ғылыми-техникалық бағдарламалар негізінде орындалды.</p>

2	Ғылымға маңыздылығы	Жұмыс ғылымға елеулі үлесін қосады/қоспайды, ал оның маңыздылығы ашылған/ашылмаған.	Диссертациялық жұмыстың ғылымға елеулі үлесін қосқанын және оның маңыздылығы ашылғандығын зерттеу жұмыстарының нәтижелерін өндіріс орындарына және бактерияға қарсы және саңырауқұлаққа қарсы ХҒӨХ «Фитохимия» АҚ фармакология зертханасынан микробқа қарсы белсенділігі мен өткір уыттылығына белсенділігіне жүргізілген зерттеу актісі, диссертациялық жұмыс барысында «Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасынан, «Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ, микробиология және вирусология зертханасынан алынған қосылыстардың инфекцияға қарсы белсенділігі зерттеу хаттамаларын енгізуімен расталған.
3	Өзі жазу принципі	Өзі жазу деңгейі: 1) жоғары; 2) орташа; 3) төмен; 4) өзі жазбаған	Диссертациялық жұмысты орындау барысында ізденуші қойылған зерттеу міндеттері бойынша барлық тәжірибелік жұмыстарды жоғары деңгейде орындап шыққан. Тәжірибелік жұмыстары бойынша диссертациялық жұмыстың материалдары негізінде 24 ғылыми еңбектері, оның ішінде ҚР ҒҖЖБМ Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитетінің ұсынған журналдарда 4 мақала, 17 халықаралық және шет елдік конференциялар жинағында, 1 мақала шет елдік Scopus дереккөзіне кіретін Eurasian Chemico – Technological Journal журналында, 1 шет елдік мақала (импакт-факторсыз) және 2 пайдалы модельге патенттері арқылы жазу деңгейінің жоғары екендігін дәлелдейді.

4	Ішкі принципі бірлік	<p>4.1 Диссертация өзектілігінің негіздемесі: 1) <u>негізделген</u>; 2) жартылай негізделген; 3) негізделмеген.</p> <p>4.2 Диссертация мазмұны диссертация тақырыбын айқындайды 1) <u>айқындайды</u>; 2) жартылай айқындайды; 3) айқындамайды</p> <p>4.3. Мақсаты мен міндеттері диссертация тақырыбына сәйкес келеді: 1) <u>сәйкес келеді</u>; 2) жартылай сәйкес келеді; 3) сәйкес келмейді</p> <p>4.4. Диссертацияның барлық бөлімдері мен құрылысы логикалық байланысқан: 1) <u>толық байланысқан</u>; 2) жартылай байланысқан; 3) байланыс жоқ</p> <p>4.5 Автор ұсынған жаңа шешімдер (қағидаттар, әдістер) дәлелденіп, бұрыннан белгілі шешімдермен салыстырылып бағаланған: 1) <u>сыни талдау бар</u>; 2) талдау жартылай жүргізілген; 3) талдау өз пікірін емес, басқа авторлардың сілтемелеріне негізделген</p>	<p>Тәжірибелік медицина үшін минималды жанама әсерлі биологиялық белсенді препараттарды алу қажеттілігі, фармакологиялық белсенді қосылыстар алу үшін нәзік органикалық химияның мол мүмкіндіктерін пайдаланумен зерттелініп жатқан азагетероциклды қосылыстар және олардың түрленген туындыларының қатарында туындаған биологиялық әсер мен құрылымдық ерекшеліктерге қатысты мәселелерді шешу, теориялық ұсыныстарды кенейту мен тереңдету жұмыстың өзектілігі болып табылады.</p> <p>Диссертацияның барлық бөлімдері логикалық тұрғыдан өзара байланысты, ережелер негізделген және диссертацияның бөлімдеріне сәйкес келеді. Автор диссертацияның өзектілігін, мақсаттары мен міндеттерін айқындаған. Зерттеу әдістері мен оларды қолдана отырып алынған мәліметтер қойылған міндеттерге сәйкес келеді, алынған нәтижелердің сипаттамасы тиісті тарауларда баяндалған. Қорытынды мен алынған тұжырымдар зерттеудің мақсаты мен міндеттерінің орындалғандығын негіздейді. Докторлық диссертациялық жұмыста ішкі бірлік бар және оның барлық бөлімдері, ережелері және қорытындылары толығымен логикалық өзара байланысты.</p>
---	----------------------	---	--

5	Ғылыми жаңашылдық принципі	<p>5.1 Ғылыми нәтижелер мен қағидаттар жаңа болып табыла ма?</p> <p>1) <u>толығымен жаңа;</u> 2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады); 3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)</p> <p>5.2 Диссертацияның қорытындылары жаңа болып табыла ма?</p> <p>1) <u>толығымен жаңа;</u> 2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады); 3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)</p> <p>5.3 Техникалық, технологиялық, экономикалық немесе басқару шешімдері жаңа және негізделген бе?</p> <p>1) <u>толығымен жаңа;</u> 2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады); 3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)</p>	<p>Диссертациялық жұмыстың ғылыми нәтижелері мен қағидаттары жаңалыққа ие, өйткені бұл жұмыста пиперидин циклындағы азот атомында алкоксиалкил-, арил-алкилді орынбасарлары бар потенциалды фармакологиялық белсенді жаңа γ-пиперидондардың молекулярлық дизайны жасалды. Дизайн екі бағытта жүргізілді: 1) қосылыс - көшбасшының (прототип), негізінен пиперидин туындыларының, фармакологиялық белсенділігі бойынша мәліметтер қорын ескере отырып, фторқұрамдас фрагменттерді енгізу арқылы бастапқы аминдер мен аминді кетондарды бағытты түрлендіру; 2) бастапқы молекулаларға жаңа фармакофторлық фрагменттерді енгізу жолымен құрылымдарды құрастыру. Мақсатты құрылымдарды алу үшін органикалық синтездің препаративтік қарапайым әдістері қолданылған – натрий боргидридімен тотықсыздандыру, оксимдеу және Фаворский реакциясы жағдайында үшіншілік ацетиленқұрамды пиперидолдарды, пиперидинкетоксимдерді ацилдеу, Шоттен-Бауман бойынша пара-, мета-, орто-фторбензоил-хлоридтермен аминдерді ацилдеу арқылы фторбензой қышқылдарының амидтері синтезделді. Жүргізілген түрлендірулердің соңғы өнімдері потенциалды инфекцияға қарсы, сонымен қатар микробқа қарсы/фунгицидтік, антибактериалды препараттар болып табылады. Түрлендіру пиперидинді циклдағы С-4 жағдайдағы гидроксил тобының, карбонил тобының қатысуымен жүзеге асырылды. Бастапқы γ-пиперидондардың молекуласына енгізілген және биологиялық белсенді қосылыстардың түзілуіне әкелген құрылысшы блоктар этинилді, гидроксилді, карбоксилді топтар, оксим фрагменті, әртүрлі карбон</p>
---	----------------------------	---	--

			<p>қышқылдарының ацильді қалдықтары – адамантанкарбон, <i>o</i>-, <i>m</i>-, <i>n</i>-фторбензой қышқылдары болып табылады. Жаңа пиперидинқұрамды туындылардың және амидтердің бағытты түзілуіне әкелетін синтезделген пиперидолдар мен аминдердің ацилдеу жағдайы жасалған. ИҚ және ЯМР спектроскопия мәліметтерінің негізінде алынған қосылыстардың құрылысы нақтыланған. In vitro тәжірибелерінде жүргізілген микробиологиялық зерттеулер барысында клиникалық штамдарды одан әрі зерттеу үшін келесі қосылыстарды ажыратуға болатындығы көрсетілген: AIP-15, AIP-16, AIP-17, AIP-21, AIP-23 және AIP-29 <i>Staphylococcus aureus</i>; AIP-23 <i>Escherichia Coli</i>; AIP-17, AIP-19, AIP-20 және AIP-21 <i>Candida albicans</i> өсуін тежеуші заттар ретінде; Микробқа қарсы препараттар мен лигандтардың бірлескен әсерін зерттеу нәтижесінде AIP-15 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC ВАА-39 мультirezистентті сынақ штаммына қатысты гентамицинмен біріктірілген синергетикалық әсер көрсететіні анықталды. AIP-15, AIP-19, AIP-20 және AIP-21 нистатинмен бірге және <i>Candida</i> тектес саңырауқұлақтарға қатысты синергистік әсер көрсетеді, бұл комбинацияларда антимиотиктің минималды супрессиялық концентрациясының мәні 4 есеге дейін төмендейді. AIP-18, AIP-24, AIP-27 және AIP-29 қосылыстары 1/2 ЦТК50 максималды зерттеу концентрациясында А/Н1N1 вирусқа қарсы белсенділік көрсетті. 1-бензил-п-фторбензоилоксикетоксим-пиперидин гидрохлориді (AIP-15) стандартталып, оның тұрақтылығы мен өткір уыттылығы зерттелді.</p>
6	Негізгі қорытындылардың негізділігі	Барлық қорытындылар ғылыми тұрғыдан қарағанда ауқымды	Қорытындылар ғылыми тұрғыдан қарағанда ауқымды дәлелдемелерде негізделген. Зерттеу нәтижелерінің сенімділігі

		дәлелдемелерде негізделген/негізделмеген (qualitative research және өнертану және гуманитарлық бағыттары бойынша)	мен негізділігі орындалған жұмыстардың бүгінгі таңдағы өзекті мәселені шешуге бағытталуы, әлемдік деңгейде алдыңғы қатарлы заманауи зерттеу орталығында орындалуы және нормативтік құжаттар жобасымен расталған.
7	Қорғауға шығарылған негізгі қағидаттар	<p>Әр қағидат бойынша келесі сұрақтарға жауап беру қажет:</p> <p>7.1 Қағидат дәлелденді ме?</p> <p>1) <u>дәлелденді</u>;</p> <p>2) шамамен дәлелденді;</p> <p>3) шамамен дәлелденбеді;</p> <p>4) дәлелденбеді</p> <p>7.2 Тривиалды ма?</p> <p>1) ия;</p> <p>2) <u>жоқ</u></p> <p>7.3 Жаңа ма?</p> <p>1) <u>ия</u>;</p> <p>2) жоқ</p> <p>7.4 Қолдану деңгейі:</p> <p>1) тар;</p> <p>2) орташа;</p> <p>3) <u>кең</u></p> <p>7.5 Мақалада дәлелденген бе?</p> <p>1) <u>ия</u>;</p> <p>2) жоқ</p>	<p>1) Изденушінің «Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы қышқылдардың амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау» диссертациялық тақырыбы бойынша негізгі қағидаттар дәлелденген.</p> <p>2) Жұмыс ғылыми жаңашыл болғандықтан, диссертацияның негізгі ережелері тривиалды емес.</p> <p>3) Диссертациялық жұмыс бойынша негізгі қағидаттар мен шешімдер толығымен жаңа, оны автор «<i>Микробқа қарсы белсенділігі бар 1-(2-этоксиптил)-4-адамтанкарбонилноксиптеридин гидрохлориді</i>» және «<i>Микробқа қарсы белсенділігі бар 1-(3-этоксипропил)-4-адамтанкарбонилноксиптеридин гидрохлориді</i>» өнертабысқа патенттерімен растайды, сондай-ақ автор оны Scopus базасына кіретін рецензияланатын жоғары процентильді журналда жарияланған.</p> <p>4) Қолдану деңгейі кең</p> <p>5) Scopus және Web of Science Core Collection базаларына кіретін рецензияланатын жоғары процентильді журналдағы мақаламен және пайдалы модельге патенттерімен дәлелденген.</p>

8	<p>Дәйектілік принципі Дереккөздер ұсынылған ақпараттың дәйектілігі</p>	<p>мен</p> <p>8.1 Әдістеменің таңдауы - негізделген немесе әдіснама нақты жазылған 1) ия; 2) жоқ</p> <p>8.2 Диссертация жұмысының нәтижелері компьютерлік технологияларды қолдану арқылы ғылыми зерттеулердің қазіргі заманғы әдістері мен деректерді өңдеу және интерпретациялау әдістемелерін пайдалана отырып алынған: 1) ия; 2) жоқ</p> <p>8.2 Теориялық қорытындылар, модельдер, анықталған өзара байланыстар және заңдылықтар эксперименттік зерттеулермен дәлелденген және расталған (педагогикалық ғылымдар бойынша даярлау бағыттары үшін нәтижелер педагогикалық эксперимент негізінде дәлелденеді): 1) ия; 2) жоқ</p> <p>8.4 Маңызды мәлімдемелер нақты және сенімді ғылыми әдебиеттерге сілтемелермен расталған / ішінара расталған / расталмаған</p> <p>8.5 Пайдаланылған әдебиеттер тізімі әдеби шолуға жеткілікті/жеткіліксіз</p>	<p>Әдіснаманы таңдау химиялық құрамы және фармакологиялық әсерлерін зерттеумен негізделген.</p> <p>Диссертация жұмысының нәтижелері компьютерлік технологияларды қолдану арқылы ғылыми зерттеулердің қазіргі заманғы ИҚ және ЯМР спектроскопия әдістері мен деректерді өңдеу және интерпретациялау әдістемелерін пайдалана отырып алынған.</p> <p>Диссертацияның тұжырымдары зерттеу нәтижелерімен дәлелденген және расталған, логикалық өзара байланысты.</p> <p>Барлық маңызды мәлімдемелер өзекті және сенімді әдебиеттерге сілтеме арқылы расталған.</p> <p>Диссертациялық жұмыста пайдаланылған әдебиеттер тізімі әдеби шолуға жеткілікті.</p>
---	---	--	---

9	Практикалық құндылық принципі	<p>9.1 Диссертацияның теориялық маңызы бар: 1) ия; 2) жоқ</p> <p>9.2 Диссертацияның практикалық маңызы бар және алынған нәтижелерді практикада қолдану мүмкіндігі жоғары: 1) ия; 2) жоқ</p> <p>9.3 Практикалық ұсыныстар жаңа болып табылады? 1) толығымен жаңа; 2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады); 3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)</p>	<p>Диссертациялық жұмыстың маңызды теориялық мәні бар, себебі ғылыми жаңалыққа ие. Диссертацияның практикалық маңызы бар және алынған нәтижелерді практикада қолдану мүмкіндігі жоғары, себебі, жұмыс нәтижелері «Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында, «Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ, микробиология және вирусология зертханасында ғылыми зерттеу жұмысының АР-15 шифрлы қосылыстың жоғары тиімді микробқа қарсы субстанцияның дәрілік формасын жасау бойынша нәтижелерді жүзеге асыру актісі енгізілген.</p>
10	Жазу және ресімдеу сапасы	<p>Академиялық жазу сапасы: 1) жоғары; 2) орташа; 3) орташадан төмен; 4) төмен.</p>	<p>Жұмысты рецензиялау барысында принципіалды, кемшіліктер болған жоқ. Диссертациялық жұмыс мемлекеттік тілде жазылған. Автор өз ойларын жеткілікті сенімді ғылыми мәтін арқылы білдіреді және негіздейді, өз зерттеулерінің нәтижелерін келтіреді. Диссертациялық жұмыс логикалық пайымдаулардың болуымен, тұжырымдардың анықтығы мен дәлдігімен сипатталған. Академиялық жазудың сапасы жоғары. 6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін PhD докторант Исаева Ұлжалғас Бақыт-жанқызының «Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы қышқылдардың амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау» тақырыбындағы диссертациясы Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған талаптарға толық сәйкес келеді және автор 6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»</p>

мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға лайықты деп санаймын.

Рецензент:

Фарм.ғ.к., қауымдастырылған профессор

ҚОЛЫН РАСТАЙМЫН
«С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» ҚБДК құжаттамалық қамтамасыз ету және бақылау бөлімінің басшысы
Қ. Кожанова
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Руководитель отдела документационного обеспечения и контроля
НАО «Казакский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова» «ДЗ» мамыр 2024 ж.