ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу Шатабаевой Эльвиры Орынбасаровны на тему: «Разработка новых адгезивных полимеров на основе желатина для получения лекарственных форм», предоставленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D07105 – «Химическая технология органических веществ»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
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: 1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы); 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 выполнена на кафедре химии химической технологии органических веществ, природных соединений и полимеров КазНУ имени аль-Фараби в рамках проектов грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан: AP14869167 «Разработка новых лекарственных форм с улучшенными мукоадгезивными свойствами для внутрипузырной химиотерапии» 2022-2024 г.
2.	Важность для науки	Работа **вносит**/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо **раскрыта**/не раскрыта.	Полученные результаты по разработке новых адгезивных полимеров на основе желатина, а также созданию лекарственных форм с выраженными мукоадгезивными свойствами на их основе вносят значительный вклад в фармацевтическую химию. Они расширяют спектр доступных материалов для создания инновационных полимерных систем, предназначенных для контролируемой и целенаправленной доставки

			лекарственных веществ, что особенно актуально для их применения в таких областях медицины, как отоларингология и гинекология. В диссертации детально рассмотрена роль желатина и его модифицированных форм, полученных путем взаимодействия с ангидридами, в улучшении мукоадгезивных характеристик полимерных систем. Установлено, что модификация желатина позволяет значительно повысить его способность к адгезии на слизистых оболочках, тем самым способствуя увеличению биодоступности лекарственных веществ и продлению их терапевтического действия. Доказано, что разработанные полимерные пленки и микрокапсулы на основе модифицированного желатина обладают превосходными мукоадгезивными свойствами, обеспечивая более надежное и длительное удерживание на слизистой оболочке носа и влагалища по сравнению с немодифицированным желатином. Кроме того, в работе раскрывается научная и практическая значимость полученных данных для медицины. Представленные результаты демонстрируют перспективность использования пленок и микрокапсул на основе модифицированного желатина в качестве эффективных носителей для доставки лекарственных веществ. Такие мукоадгезивные лекарственные формы способны повысить терапевтическую эффективность препаратов, снизить их побочные эффекты и улучшить удобство применения для пациентов, что делает их ценным инструментом в современной фармакотерапии..
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) **высокий;** 2) средний;	Уровень самостоятельности автора заключался в непосредственном выполнении экспериментальной части работы, а также в обработке, интерпретации и

		3) низкий; 4) самостоятельности нет.	обобщении полученных данных. Докторант активно участвовал в сборе и анализе научной литературы, что позволило ему глубже разобраться в исследуемой теме и оформить обзорную статью, отражающую современное состояние научных знаний в данной области. Кроме того, автор продемонстрировал высокий уровень компетентности в работе с современным аналитическим оборудованием, включая ИК-Фурье спектрометры, ЯМР-спектрометры, динамическое светорассеивание и вискозиметры. В ходе исследования он освоил методики анализа структуры и свойств полимерных материалов, что позволило ему не только подтвердить успешную модификацию желатина, но и детально охарактеризовать полученные образцы. Отдельное внимание в работе уделено исследованию биологической активности разработанных материалов. Автор самостоятельно проводил эксперименты по изучению антибактериальной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активности созданных полимерных систем, что подтвердило их потенциальную эффективность для медицинского применения. Таким образом, высокий уровень самостоятельности автора выражается не только в выполнении экспериментальных исследований, но и в умении анализировать полученные результаты, интерпретировать их в контексте существующих научных данных и применять современные аналитические методы для решения поставленных задач..

4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	Автор представленной работы обосновал актуальность, привел необходимые и современные исследования в литературном обзоре, указал связь данного исследования с общими трендами. Автор проанализировал состояние дел с биоадгезивными матереалами и их применением для доставки лекарств к слизистым, а также показала важность применения желатина и аналогичных полимеров для использования кака биоадгезивных препаратов. В связи с этим улучшение биоадгезивных свойств природного полимера и их возможное применение показанное в диссертационной работе показывает актуальность исследований и является важным для науки.
		1) **обоснована**;	
		2) частично обоснована;	
		3) не обоснована.	
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:	Содержание диссертации **отражает** тему диссертационной работы.
		1) **отражает**;	
		2) частично отражает;	
		3) не отражает.	
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:	Цель и задачи работы полностью соответствуют теме диссертации, поскольку исследование направлено на разработку и всестороннее изучение модифицированных полимеров на основе природного желатина с улучшенными мукоадгезивными свойствами. Эти материалы обладают высокой биосовместимостью и перспективны для создания эффективных систем доставки лекарственных веществ, предназначенных для применения в отоларингологии и гинекологии. В рамках исследования проведена комплексная оценка физико-химических характеристик полученных полимеров, их структуры, реологических свойств, а также биоадгезивности на слизистых оболочках.
		1) **соответствуют**;	
		2) частично соответствуют;	
		3) не соответствуют.	

			Особое внимание уделено изучению механизмов взаимодействия полимерных форм с биологическими тканями, что имеет ключевое значение для разработки лекарственных средств с пролонгированным действием. Разработанные материалы открывают новые возможности для улучшения эффективности терапии заболеваний, связанных с лор-органами и женской репродуктивной системой, за счет их способности обеспечивать длительный контакт с биологическими мембранами и контролируемое высвобождение активных веществ. Данные, полученные в ходе работы, представляют значительный научный и практический интерес, поскольку способствуют расширению спектра доступных фармацевтических форм на основе биополимеров.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:	Разделы и положения диссертации взаимосвязаны, выводы полностью отражают задачи и цели работы.
		1) **полностью взаимосвязаны**;	
		2) взаимосвязь частичная;	
		3) взаимосвязь отсутствует.	
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	Предложенные автором решения являются научно обоснованными, детально проработанными и подтвержденными результатами экспериментальных исследований, что свидетельствует о высокой степени их достоверности и практической значимости. Полученные данные прошли апробацию в ходе проведения лабораторных испытаний и опубликованы в рецензируемых научных изданиях, что подтверждает их актуальность и соответствие современным требованиям фармацевтической науки. В работе представлено сравнительное исследование разработанных материалов с широко используемыми в
		1) **критический анализ есть;**	
		2) анализ частичный;	
		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;	
		4) анализ отсутствует.	

			фармацевтической практике полимерными системами, что позволяет объективно оценить их преимущества. Особое внимание уделено сравнению с современными мировыми аналогами, применяемыми в области контролируемой доставки лекарственных веществ. Автором проведен детальный анализ их эффективности, биосовместимости и технологичности, что позволило выявить ключевые преимущества предложенных решений, такие как повышенные мукоадгезивные свойства, улучшенная биодеградация и возможность пролонгированного высвобождения активных веществ.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) **полностью новые**; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Впервые были получены мукоадгезивные полимеры на основе желатина путем его модификации различными ангидридами, что позволило значительно улучшить адгезионные свойства разработанных материалов. В ходе исследования экспериментально доказано, что полученные полимеры обладают повышенной способностью к связыванию с биологическими мембранами, что является важным фактором для создания эффективных лекарственных форм пролонгированного действия. Кроме того, проведенные цитотоксикологические исследования подтвердили их высокую биосовместимость: полимеры характеризуются низкой цитотоксичностью и не вызывают раздражающего действия на слизистую оболочку, что делает их безопасными для медицинского применения. Разработанные микрочастицы и пленки на основе модифицированного желатина были успешно использованы в системах контролируемого высвобождения активных фармацевтических субстанций. Доказано, что такие лекарственные формы

			обеспечивают постепенное и целенаправленное высвобождение действующего вещества, что способствует увеличению терапевтической эффективности и снижению частоты применения препаратов. Исследования также подтвердили, что пленки, мази и микрочастицы на основе модифицированного желатина обладают улучшенными мукоадгезивными свойствами и демонстрируют более длительное удержание на слизистой оболочке носа и влагалища по сравнению с исходным, немодифицированным желатином. Это делает их перспективными для создания инновационных фармацевтических препаратов, предназначенных для лечения заболеваний в области отоларингологии и гинекологии, обеспечивая удобство применения и повышение эффективности терапии.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) **полностью новые;** 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы, представленные в диссертационной работе, являются новыми и научно обоснованными, что подтверждается проведенными экспериментальными исследованиями. Важность выполненных экспериментов аргументирована детальным анализом полученных данных, которые позволили не только разработать новые мукоадгезивные полимеры на основе желатина, но и определить оптимальные методы их синтеза и модификации. В работе рассмотрены основные пути реализации предложенных решений, включая выбор эффективных методик синтеза полимеров, их детальная физико-химическая и биологическая характеристика. Проведенные исследования позволили установить взаимосвязь между структурными особенностями модифицированных полимеров и их

			функциональными свойствами, что открывает возможности для дальнейшей оптимизации состава и технологии их получения. Кроме того, предложены конкретные направления практического применения разработанных полимеров, включая их использование в фармацевтической промышленности для создания лекарственных форм с пролонгированным действием. Рассмотрены перспективы их внедрения в медицинскую практику, особенно в области отоларингологии и гинекологии, где улучшенные мукоадгезивные свойства позволяют добиться большей эффективности терапии. Дополнительно в работе проведена технико-экономическая оценка процесса производства предложенных полимерных систем. Проанализированы ключевые параметры производственного процесса, рассчитаны затраты на синтез, оценены показатели рентабельности и окупаемости технологии. Представленные расчеты демонстрируют экономическую целесообразность внедрения разработанных полимеров в промышленное производство, что делает их не только научно значимыми, но и перспективными с точки зрения коммерциализации и широкомасштабного использования в фармацевтической отрасли.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) **полностью новые**; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	В работе показан и описан процесс модификации природного полимера желатина с использованием современных методов, также показано что полученные материалы обладают лучшими мукоадгезивными свойствами по сравнению с исходным полимеромю также предложена и обоснована технологическая схема производства новых микрочастиц на основе модифицированного желатина.

6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы **основаны**/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Результаты экспериментальной работы выглядят достоверными, поскольку основаны на комплексном анализе полученных данных с применением современных методов исследования. Выводы аргументированы и логично вытекают из представленных результатов, что подтверждает их научную значимость и практическую ценность. Доказано, что разработанные мукоадгезивные полимеры обладают улучшенными характеристиками по сравнению с традиционными материалами, что делает их перспективными для медицинского применения. Представленные решения имеют потенциал для использования в отоларингологии и гинекологии, обеспечивая контролируемое выделение и эффективную доставку лекарственных веществ к очагу поражения. Кроме того, работа открывает возможности для дальнейшего развития технологий на основе модифицированного желатина, включая разработку новых фармацевтических форм с пролонгированным действием, что может значительно повысить эффективность терапии и удобство применения лекарственных препаратов.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) **доказано**; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.	Основные положения выносимые на защиту являются новыми, а их обоснованность и достоверность подтверждена полученными экспериментальным данными. Положение 1: Модифицированные желатины, полученные в данной работе, продемонстрировали значительно улучшенные мукоадгезивные свойства. Установлено, что их адгезионные характеристики усиливаются в зависимости от структуры введенных ненасыщенных

		7.2 Является ли тривиальным?	заместителей, что делает возможным целенаправленное регулирование свойств полимеров. Однако влияние химической структуры ангидридов на конечные мукоадгезивные характеристики полимеров не является очевидным, что представляет собой новый научный аспект и требует дальнейшего детального изучения. Хотя в данной работе для модификации желатина были использованы только три вида ангидридов, предложенный метод синтеза обладает высокой универсальностью и может быть применен для создания более широкой линейки биополимеров с заданными свойствами. Это открывает перспективы для дальнейших исследований и разработки новых материалов для фармацевтических и биомедицинских применений. В статье подробно описан метод синтеза модифицированного желатина, представлены способы его структурной и функциональной характеристики, а также экспериментально подтверждено значительное улучшение мукоадгезивных свойств по сравнению с исходным материалом. Полученные результаты создают научную и практическую основу для последующего расширения исследований в области разработки инновационных биополимеров с контролируемыми характеристиками. Положение 2. Экспериментальные исследования показали, что модификация желатина не приводит к увеличению цитотоксичности полимера и способствует сохранению жизнеспособности клеток. В отличие от этого, модификация полимеров с ненасыщенными
		1) да;	
		2) **нет**;	
		3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	
		7.3 Является ли новым?	
		1) **да;**	
		2) нет;	
		3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.	
		7.4 Уровень для применения:	
		1) узкий;	
		2) **средний**;	
		3) широкий;	
		4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье?	
		1) **да**;	
		2) нет;	
		3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	

			группами часто ведет к повышению цитотоксичности, что обусловлено их повышенной реакционной способностью, потенциалом для сшивки, а также возможными продуктами деградации, которые могут взаимодействовать с биомембранами. Дополнительно, такие модификации могут способствовать более интенсивной деградации полимера в биологических условиях. Таким образом, данное наблюдение является не тривиальным и имеет важные практические и теоретические последствия. Для более глубокого понимания влияния таких групп на цитотоксичность требуется дальнейшее детализированное исследование. Этот вопрос был обсужден в соответствующей статье, и сделанные выводы полностью соответствуют полученным экспериментальным данным. Положение 3: Пленки на основе модифицированных желатинов, исследованные в данной работе, продемонстрировали быстрое высвобождение лекарственного вещества. При этом добавление инертного ПВС (полиэтиленвинилового спирта) заметно замедляло процесс высвобождения. Это наблюдение было подтверждено экспериментально. Однако, как правило, влияние полимера на контролируемое высвобождение лекарства не всегда очевидно, поскольку необходимо учитывать множество факторов, таких как набухание, мукоадгезия, удерживание вещества, растворимость, молекулярная масса и вязкость. Эти параметры взаимодействуют и могут влиять на скорость и профиль высвобождения активного вещества. Таким образом, данные

			исследования открывают возможности для дальнейшего изучения применения различных полимеров, а также их смесей, для достижения оптимального контроля над процессом высвобождения. В статье рассматривается использование полимерных смесей для эффективного контролируемого высвобождения действующего вещества.
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	Выбранная методология является широко принятой и востребованной в научных и практических исследованиях, направленных на синтез, характеристику и применение полимеров и композитов, основанных на этих материалах. Этот подход позволяет не только получить полимеры с заданными свойствами, но и глубоко исследовать их поведение в различных условиях, что открывает новые возможности для их использования в различных областях, таких как медицина, фармацевтика, биоматериалы и другие технологии. Методология включает в себя как традиционные, так и новаторские подходы, что способствует дальнейшему совершенствованию полимерных материалов и их интеграции в сложные системы.
	Достоверность источников и предоставляемой информации	1) **да**;	
		2) нет.	
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	В работе были использованы современные методы научных исследований: ИК, ЯМР-спекстросопия, ДСР, СЭМ, флуоресцентная микроскопия и длугие физико-химические методы и токсикологические испытания. Для обработки и интерпретации данных использовали большой арсенал компьютерных технологий.
		1) **да**;	
		2) нет.	

		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):	Выводы в работе полностью подтверждены экспериментом, также показаны все взаимосвязи и закономерности полученных результатов.
		1) **да;**	
		2) нет.	
		8.4 Важные утверждения **подтверждены**/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Все важные утверждения сделаны на основе эксперимента и современных тенденций в данной дисциплине.
		8.5 Использованные источники литературы **достаточны**/не достаточны для литературного обзора.	В работе приведено достаточно большое количество основополагающей (классической) литературы, что позволяет проследить исторические предпосылки исследуемой проблемы и выявить основные этапы ее развития. Включение современных источников в литературный обзор дает возможность сравнить данное исследование с актуальными тенденциями и достижениями в данной области науки. Это не только обогащает понимание текущих достижений, но и позволяет выявить направления для дальнейших исследований, а также определить место работы в контексте существующих научных и технологических разработок.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Данная работа скорее несет практическое значение, а также раширяет набор потенциальных систем доставки лекарств в определенные среды.
		1) да;	
		2) **нет**.	

		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	Поиск нетоксичных носителей для контролируемой доставки активных веществ в заданные среды или органы мишени является одним из наиболее перспективных направлений в современной медицине. Такая доставка позволяет значительно улучшить эффективность терапии, минимизируя побочные эффекты и повышая точность воздействия. Полученные в рамках исследования результаты обладают высоким потенциалом для практического применения, особенно с учетом относительной дешевизны исходных соединений и простоты их модификации. Эти особенности делают разработку полимерных носителей экономически привлекательной и технологически доступной. Кроме того, полимеры и композиты на их основе могут быть эффективно использованы в таких средах, где важнейшими требованиями являются мукоадгезивные свойства, как, например, в прицельной доставке веществ в органы, контактирующие с слизистыми оболочками, таких как желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути или урогенитальные системы.
		1) **да;**	
		2) нет.	
		9.3 Предложения для практики являются новыми:	Для практики предлагается использовать пленки на основе модифицированных желатинов (и их композитов) с повышенной мукоадгезивностью и контролируемым высвобождением действующего вещества.
		1**) полностью новые**;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма:	Диссертация написана в соответствии со стандартами принятыми в данной дисциплине.
		1) **высокое**;	
		2) среднее;	
		3) ниже среднего;	
		4) низкое.	

11.	Замечания к диссертации	1. **Размер и читаемость рисунков** o В диссертации наблюдается несоответствие размеров и шрифтов рисунков. Рекомендуется привести их к единому стилю для визуальной гармонии. o Многие рисунки содержат шрифт слишком малого размера, что затрудняет восприятие информации. Следует увеличить шрифт подписей и обозначений. o На многих рисунках отсутствуют подробности эксперимента (хотя эти данные есть в экспериментальной части), например толщина пленки для высвобождения лекарства (рис 29), или толщина пленок и размеры при измерении прочности (рис 27) o На микроскопических изображениях СЭМ (рис. 22, 23) необходимо добавить масштабную линейку, чтобы улучшить возможность сравнения структур. 2. **Графики и соединение экспериментальных точек линиями** o На ряде графиков точки соединены линиями, которые в большинстве случаев не несут информативной нагрузки. Например, на рисунках 14 и 15 неясна цель использования кривых линий. o Следует рассмотреть возможность замены соединяющих линий на более обоснованные тренды, например, на аппроксимацию (фит), особенно если на графиках уже представлена стандартная девиация точек. 3. **Анализ результатов по жизнеспособности клеток (рис. 18)** o Почему жизнеспособность клеток оказалась выше для желатина? Есть ли дополнительные подтверждения в литературе? o Сколько было проведено независимых экспериментов, и какова статистическая значимость полученных данных? o Каковы погрешности измерений и самого метода? В статьях, на которые ссылается автор (ссылки 116–118), во всех случаях наблюдалось снижение значений. Почему в данном исследовании результаты для желатина и желатин-МА6 оказались выше? Требуется разъяснение возможных факторов, влияющих на данные. 4. **Измерение молекулярной массы желатина и его модифицированных форм** o Проводилось ли измерение молекулярной массы исходного желатина и его модифицированных форм? o В литературном обзоре автор отмечает, что молекулярная масса должна превышать определенное значение для обеспечения мукоадгезивных свойств. Соответствует ли это исследуемым образцам?

		○ Если измерения не проводились, есть ли обоснование, почему этот параметр не учитывался в исследовании?
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)	Статьи написаны на высоком уровне и опубликованы в рецензируемых журналах. Статья опубликованная в журнале “Biomacromolecules”на данный момент (февраль 2025) имеет 1945 просмотров и 11 цитирований.
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Диссертационная работа выполнена на высоком уровне, с использованием грамотного научного языка и профессионального стиля, что соответствует стандартам академического письма. Формулировки основных положений и выводов работы являются четкими и логично завершенными, что свидетельствует о глубоком понимании исследуемой темы и её значении в контексте современной науки. Приведенные аргументы и результаты подтверждают научную значимость данной работы и полностью соответствуют требованиям для присуждения степени 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»

Официальный рецензент

профессор-исследователь кафедры химии

Университета Коннектикута (г. Сторрс, США). **Дергунов С.А.**