

**Письменный отзыв**  
**официального рецензента на диссертационную работу Кенжебаевой Бибігүл Айварқызы**  
**на тему «Новые модифицированные пептиды медицинского назначения», представленную на соискание степени доктора**  
**философии PhD**

**по специальности 6D072100 «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 государственными программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки и/или государственными программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемой(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научной комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Диссертационная работа выполнена на кафедре «Химическая и биохимическая инженерия» Казахского национального университета имени К.И. Сатпаева и в лаборатории химии и физики высокомолекулярных соединений Университета Лотарингии (Франция, г. Нанси).</p> <p>Однако, названия тем государственных программ и/или проектов, в рамках которых выполнялись НИР в диссертации не представлены.</p>
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта	Полученные результаты по разработке методов синтеза новых пептидов, обладающих потенциалом противоопухолевой активности, обнаружения местоположения злокачественных клеток в организме либо таргетной доставки лекарств к пораженному очагу, относятся к актуальным проблемам медицинской химии современности, вносят вклад в фундаментальную органическую химию и химическую технологию органических веществ. Важность

<p>направления исследований работы раскрыта в литературном обзоре.</p>	<p>Автором диссертации: — проведен синтез нового пептида на основе аминокислот Fmoc-L-Cys(Trt)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, H-Fmoc-Lys-OtBu*HCl и смолы Fmoc-Glu(OtBu)-Wang с потенциалом специфического мембранного антигена для лечения злокачественного простатита в ручном и автоматическом режиме; — проведена модификация известных пептидов, а именно, аланиновое сканирование, для придания им противопухоловой активности либо способности транспортировать лекарство к раковым клеткам; — строение, состав полученных целевых молекул подтверждены комплексом данных современных физико-химических методов исследования. Контроль за ходом реакции и чистота продукта осуществлены методами ЖХ и ВЭЖХ; — выявлены технологические параметры получения целевых пептидов. Работа вносит вклад в науку, конкретно, органическую химию и химическую технологию органических веществ.</p>
--	---

3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) Высокий; 2) <u>Средний</u> ; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	Уровень самостоятельности автора заключался в анализе научной литературы в области достижений химии, биологии и медицины пептидов для онкологии; а также проведении экспериментов по синтезу нового пептида и аланиновому сканированию ряда известных пептидов, а также выполнении и интерпретации аналитических данных полученных целевых молекул. Данная часть диссертационной работы выполнялась под руководством зарубежного консультанта доктора философии Самира Ашерара в лаборатории физики высокомолекулярных соединений Университета Лотарингии (Франция, г. Нанси), имеющая огромный опыт НИР в этой области науки. Оценка «средний» - рецензируемая работа полностью не отвечает квалификационным требованиям к диссертациям PhD, в первую очередь в части ее оформления и обобщающих формулировок.
----	---------------------------	--	--

4	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Обоснована</u>;</li> <li>2) Частично обоснована;</li> <li>3) Не обоснована.</li> </ol> <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Отражает</u>;</li> <li>2) Частично отражает;</li> <li>3) Не отражает.</li> </ol> <p>4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>соответствуют</u>;</li> <li>2) частично соответствуют;</li> <li>3) не соответствуют.</li> </ol> <p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>полностью взаимосвязаны</u>;</li> <li>2) взаимосвязь частичная;</li> <li>3) взаимосвязь отсутствует.</li> </ol>	<p>Обоснование выбора направления исследований диссертационной работы емко представлено в Литературном обзоре. Кенжебаева Б.А. является соавтором двух обзорных статей по направлению НИР диссертации в журналах Q1.</p>
			<p>Можно согласиться СООТВЕТСТВИЮ темы диссертации ее содержанию.</p>
			<p>В целом цель НИР, поставленная перед автором, и задачи для ее достижения, СООТВЕТСТВУЮТ теме диссертации. Однако, диссертанту не удалось корректно сформулировать ЦЕЛЬ и ЗАДАЧИ исследования, которые не отвечают паспорту специальности 6D072100 «Химическая технология органических веществ».</p>
			<p>Работа характеризуется внутренним единством. Проведение экспериментальных данных обусловлено направленным синтезом нового пептида, несущим потенциал специфического мембранного антигена для лечения злокачественного простатита, аланиновой модификацией известных пептидов в стабильные средства доставки лекарства к раковым клеткам, а также обранужением местонахождения раковых клеток. Все разделы диссертационной работы, включая исследование технологического характера (проведение синтетического эксперимента в ручном и автоматическом режиме, подбор оптимального катализатора, разработка метода контроля за чистотой целевого продукта и др.) логично взаимосвязаны.</p>

	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) критический анализ есть;</li> <li>2) анализ частичный;</li> <li>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</li> </ol>	<p>Поскольку объекты НИР диссертации являются новыми веществами, все предлагаемые автором решения (принципы, методы) являются новыми, аргументированными и достоверными.</p> <p>При разработке путей синтеза, методов идентификации, контроля за ходом реакций и чистоты, а также стабильности, полученных пептидов автором используется классический (известный и обязательный) набор современных физико-химических методов. Но для оптимизации технологических параметров автор критически оценивает известные решения.</p>
<p>5. Принцип научной новизны</p>	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) полностью новые;</li> <li>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</li> <li>3) не новые (новыми являются менее 25%).</li> </ol>	<p>Степень новизны диссертационной работы определяется тем, что автором:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- впервые в ручном и автоматическом режиме синтезирован новый пептид на основе аминокислот Fmoc-L-Cys(Trt)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, H-Fmoc-Lys-OtBu*HCl и смолы Fmoc-Glu(OtBu)-Wang с потенциалом специфического мембранного антигена для лечения злокачественного простатита;</li> <li>- впервые экспериментально найден оптимальный катализатор – 4-метилморфолин, для получения пептида CWKUgeaE;</li> <li>- разработаны оптимальные условия аланинового сканирования ряда известных пептидов для придания им противопухоловой активности либо способности транспортировать лекарство к раковым клеткам;</li> <li>- разработаны условия инструментального контроля проведенного химического эксперимента, включая строение и состав целевых молекул, их стабильность, чистоту, а также методы очистки полученных пептидов.</li> </ul> <p>Полученные автором научные результаты являются полностью новыми.</p>
	<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) полностью новые;</li> <li>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</li> </ol>	<p>Полученные автором научные результаты по химическому эксперименту являются новыми.</p> <p>Однако, автору не удалось корректно сформулировать их в виде <b>ЗАКЛЮЧЕНИЯ</b> и <b>ВЫВОДОВ</b>.</p>

	<p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p> <p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми обоснованными:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) полностью новые;</li> <li>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</li> <li>3) не новые (новыми являются менее 25%).</li> </ol>	<p>Поскольку объекты НИР являются новыми веществами, все предлагаемые автором технологические решения (оптимальные условия, синтеза, очистки, контроля чистоты и др.) являются новыми и достоверными, так обоснованы комплексов современных физико-химических методов исследования.</p>
<p>6. Обоснованность основных выводов</p>	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых научных доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Химический эксперимент выполнен на высоком научном уровне с использованием современных физико-химических методов исследования - спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрия, методы ЖЭ и ВЭЖХ. Обоснование выбора направления исследований диссертационной работы емко представлено в Литературном обзоре. Корректность обсуждения результатов химического эксперимента не вызывает сомнений в их достоверности. Однако, приведенное автором в диссертации ЗАКЛЮЧЕНИЕ по своей сути является перечислением проделанной работы. Формулировка ЗАКЛЮЧЕНИЯ не отвечает паспорту специальности 6D072100 «Химическая технология органических веществ».</p>
<p>7 Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) доказано;</li> <li>2) скорее доказано;</li> <li>3) не доказано.</li> </ol> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) да;</li> <li>2) нет.</li> </ol> <p>7.3 Является ли новым?</p>	<p>Авторская редакция:</p> <p>«<b>Основные положения, выносимые на защиту:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- возможность и перспективность использования пептидов в обнаружении и лечении раковых клеток;</li> <li>- подбор подходящего основания для модифицированной аминокислоты;</li> <li>- синтез пептида CWKUreaE для определения расположения раковых клеток;</li> <li>- модификация пептидов CRGDK и CGNKRTR для улучшения свойств доставки лекарств в раковые клетки;</li> </ul>

	<p>1) да; 2) нет.</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет.</p>	<p>- подбор метода разделения и очистки пептидов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии; - определение стабильности пептидов.»</p> <p>Представленная редакция по сути является перечнем заданий, которые <b>ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ВЫПОЛНЕННЫ</b> автором работы. Комментариев по критериям 7.1 – 7.4 нет.</p> <p>7.5 По результатам исследований диссертации автором представлен список трудов, включающих 4 статьи в рейтинговых журналах и тезисы 3 докладов, из которых тематика тезисов всех докладов и статьи в Eurgipian Journal of Chemistry не соответствует направлению НИР диссертации. Причем, в списке литературы диссертации присутствует только ссылка на одну публикацию (обзор) (журнал Nanophotonics).</p>	<p>- подбор метода разделения и очистки пептидов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии; - определение стабильности пептидов.»</p> <p>Представленная редакция по сути является перечнем заданий, которые <b>ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ВЫПОЛНЕННЫ</b> автором работы. Комментариев по критериям 7.1 – 7.4 нет.</p> <p>7.5 По результатам исследований диссертации автором представлен список трудов, включающих 4 статьи в рейтинговых журналах и тезисы 3 докладов, из которых тематика тезисов всех докладов и статьи в Eurgipian Journal of Chemistry не соответствует направлению НИР диссертации. Причем, в списке литературы диссертации присутствует только ссылка на одну публикацию (обзор) (журнал Nanophotonics).</p>
8	<p>Принцип достоверности Достоверность источников предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии – обоснован или методология недостаточно подробно описана 1) да; 2) нет.</p>	<p>Выбранная методология хорошо обоснована мировым опытом (см. Литературный обзор), а также достижениями лаборатории физики высокомолекулярных соединений Университета Лотарингии (Франция, г. Нанси).</p>
	<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов исследований и методик обработки данных в интерпретации применением технологий: 1) да; 2) нет.</p>	<p>И как результат - химический эксперимент диссертационной работы выполнен на высоком научном уровне с использованием современных физико-химических методов исследований - спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрия, методы ЖЭ и ВЭЖХ. Корректность обсуждения результатов химического эксперимента не вызывает сомнений в их достоверности.</p>	<p>И как результат - химический эксперимент диссертационной работы выполнен на высоком научном уровне с использованием современных физико-химических методов исследований - спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрия, методы ЖЭ и ВЭЖХ. Корректность обсуждения результатов химического эксперимента не вызывает сомнений в их достоверности.</p>

<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальными исследованиями (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>Синтез новых целевых пептидов, разработка оптимальных условий получения, очистка, контроль чистоты продуктов, стабильность и достоверно доказаны комплексных использованием различных инструментальных методов.</p>
<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Диссертационный материал подтвержден ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>
<p>8.5 Использованные источники литературы достаточно/недостаточно для литературного обзора</p>	<p>Список литературы включает 94 источника, достаточно полно освещающих состояние НИР в области научного направления диссертации. Однако, около 40 % источников не имеют ссылку на электронный ресурс и не доступны для ознакомления.</p>
<p>9. Принцип практической ценности</p>	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да; 2) нет.</p> <p>Проведенное исследование связано с актуальными проблемами органического синтеза и химической технологии органических веществ – с изучением методов получения нового пептида с потенциалом специфического мембранного антигена для лечения злокачественного простатита, направленной модификации (аланиновое сканирование) ряда известных пептидов для придания им противопухоловой активности либо способности транспортировать лекарство к раковым клеткам, разработки оптимальных условий их получения, стабильности и контроля чистоты, что имеет важное теоретическое значение для химии пептидов.</p>



	<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и шансы найти применение существует высокая вероятность получения раковых клеток и/или средств для обнаружения местоположения раковых клеток.</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>Только после биотестирования полученные целевые молекулы могут найти применение в дальнейшем синтетическом поиске противоопухолевых средств, транспортных систем лекарств до применения полученных раковых клеток и/или средств для обнаружения местоположения раковых клеток.</p>
	<p>9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	
10	<p>Качество написания и оформления письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое</p>	<p>Качество академического письма оставляет «желать лучшего»: а) многочисленные опечатки, неточности, путаница при употреблении терминов, недопустимый «сленг», игнорирование слова «потенциальный» (только комплекс биологических исследований веществ может «снять» его) б) недопустимая небрежность при графическом оформлении структур веществ и схем химических реакций</p>

### Заключение

Представленный в работе экспериментальный материал, без всякого сомнения, позволяет положительно оценить его как с точки зрения соответствия шифру специальности, так и высокому уровню выполненного эксперимента.

Однако, по рецензируемой диссертационной работе Кенжебаевой Б.А. имеются замечания:

1. Автором не корректно сформулированы цель, задачи, выносимые на защиту Положения, и Заключение как не соответствующие паспорту специальности 6D072100 «Химическая технология органических веществ».
2. Низкое качество академического письма (см. пункт 10)
3. Автором при выполнении химического эксперимента успешно решен большой объем технологических задач (поиск оптимальных условий синтеза и аланинового сканирования, разработка контроля чистоты и очистка целевых веществ, которого достаточно для паспорта специальности 6D072100 «Химическая технология органических веществ».

веществ». А представленная в работе «Технологическая часть» несет никакой не смысловой нагрузки, даже теоретической, т.к. если нет результатов биотестирования зачем «замаживаться» на выпуск 500 кг пептида.

Диссертационная работа, конкретно химический эксперимент, по актуальности, научной новизне, теоретическому и практическому значению полученных результатов представляет собой научно-обоснованное исследование, вносящее определенный вклад в решение приоритетной задачи синтеза, модификации, разработки оптимальных условий, контроля чистоты и методов очистки пептидов в направлении поиска эффективных средств для лечения онкологических заболеваний. Диссертационная работа Кенжебаевой Б.А. «Новые модифицированные пептиды медицинского назначения» соответствует требованиям раздела 2 «Правил присуждения ученых степеней». Комитета по контролю в сфере веществ образования и науки МОН РК, предъявляемым к диссертациям PhD по специальности 6D072100 Химическая технология органических веществ только в части полученных результатов химического эксперимента.

### **РЕКОМЕНДУЮ ОТПРАВИТЬ НА ДОРАБОТКУ.**

Рецензент:

И.о. зав.лаб. химии синтетических и природных лекарственных веществ  
АО «Институт химических наук им.А.Б.Бектурова»,  
доктор химический наук, профессор

Ю В.К.

