

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета Д 03.17.558 при Кыргызской государственной медицинской академии и Институте биотехнологии НАН Кыргызской Республики по диссертации Камчибековой Чолпон на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Экспертная комиссия Диссертационного совета Д 03.17.558 в составе: председателя д.м.н., проф. Гуляева А.Е. (14.03.06), и членов комиссии: д.фарм.н., проф. Сагиндыковой Б.А. (14.04.01) и д.м.н., проф. Анкудиновой С.А. (14.01.12), рассмотрев представленную соискателем Камчибековой Ч. докторскую диссертацию на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, пришла к следующему заключению.

1. Соответствие работы специальности, по которой диссертационному совету дано право принимать диссертации к защите.

Представленная в диссовет работа выполнена по специальности: 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология. Тема диссертации Камчибековой Ч. и научный консультант были утверждены 18 января 2008 года (протокол № 3) и переутверждены 27 мая 2016 года решением Ученого Совета КГМА им. И.К. Ахунбаева (выписка из протокола Ученого совета № 9).

В работе проводится исследование по разработке, экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических, токсикологических свойств нового инновационного средства для лечения онкологических заболеваний, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Результаты собственных исследований автора изложены в пяти главах диссертации.

В 3 главе «Состав, способ получения и физико-химические свойства субстанции гликозил-нитрозометилмочевина-1 (гликозил-НММ-1)» представлены результаты исследований физико-химических и аналитических свойств гликозил-НММ-1 в

соответствии с ГФ XI изд. для сухих лекарственных средств, предназначенных для инъекций; дана оценка и характеристика составных частей, и разработка технологии получения гликозил-НММ-1 на основе синтетического сырья. Данные, представленные в этой главе соответствуют профилю диссертационного совета Д 03.17.558.

В главе 4 **«Изучение токсикологических свойств гликозил-НММ-1 в сравнении с циклофосфамидом»** представлены результаты экспериментального (доклинического) изучения профиля безопасности острой и хронической токсичности нового противоопухолевого (ПО) лекарственного средства для лечения онкологических заболеваний и анатомо-морфологическое состояние внутренних органов животных на фоне применения субстанции, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

В главе 5 **«Изучение специфической противоопухолевой активности гликозил-НММ-1 на животных-опухоленосителях с Асцитной опухолью Эрлиха (диплоидный вариант) в сравнении с циклофосфамидом»** представлены материалы по изучению спектра фармакологической активности гликозил-НММ-1: изучена противоопухолевая активность (ПОА) субстанции. Данные, представленные в этой главе, соответствуют специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

В главе 6 **«Изучение фармакологических свойств гликозил-НММ-1 в сравнении с циклофосфамидом»** представлены материалы по изучению спектра фармакологической активности субстанции: изучены местно-раздражающее действие, алергогенные, кумулятивные свойства субстанции, влияние на иммунную систему, возможные канцерогенные, эмбриотоксические и тератогенные свойства, и фармакокинетика субстанции. Данные, представленные в этой главе, соответствуют специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

В главе 7 **«Способ лечения Асцитной опухоли Эрлиха (диплоидный вариант) с гликозил-НММ-1 в сравнении с циклофосфамидом»** экспериментально обоснованы схемы способа лечения с гликозил-НММ-1 АОЭ (диплоидный вариант) у животных-опухоленосителей в сопоставлении с препаратом сравнения. Данные, представленные в этой главе, соответствуют специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Таким образом, содержание диссертационной работы Камчибековой Ч. на тему: «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» изучение его физико-химических и аналитических свойств, острой и хронической токсичности, анатомо-морфологического состояния внутренних органов животных, специфической ПОА на АОЭ (диплоидный вариант) на животных-опухоленосителях, фармакологических свойств и способа лечения с гликозил-НММ-1 АОЭ (диплоидный вариант) у животных-опухоленосителей в сравнении с циклофосфамидом на соискание ученой степени доктора медицинских наук соответствует паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

В соответствии с п.п. 28, 29, 30 раздела III «Положения о диссертационном совете» ВАК КР (2017 г.), экспертная комиссия диссертационного совета Д 03.17.558 рекомендует обратиться в ВАК КР с ходатайством о проведении защиты диссертации Камчибековой Ч. по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Цель исследования - поиск, научное обоснование, разработка гликозил-НММ-1, изучение физико-химических, токсикологических свойств, морфологического состояния внутренних органов животных, специфической ПОА, фармакологических свойств и способа лечения гликозил-НММ-1 АОЭ (диплоидный вариант) у животных-опухоленосителей.

Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Определить физико-химические и аналитические свойства гликозил-НММ-1.
2. Изучить острую и хроническую токсичность гликозил-НММ-1 и анатомо-морфологическое состояние внутренних органов и тканей у животных в сравнении с препаратом - циклофосфамидом.
3. Изучить специфическую противоопухолевую активность (ПОА) гликозил-НММ-1 на экспериментально-моделируемой АОЭ (диплоидный вариант) в сравнении с циклофосфамидом.
4. Исследовать фармакологические свойства, фармакокинетику гликозил-НММ-1 в сопоставлении с препаратом сравнения.
5. Разработать способ лечения с гликозил-НММ-1 АОЭ (диплоидный вариант) на животных-опухоленосителях в сравнении с циклофосфамидом.

Объект исследования – оригинальная субстанция гликозил-НММ-1 с ПОА, представитель класса нитрозоалкилмочевин (НАМ), который является углеводным производным нитрозометилмочевины (НММ).

Предмет исследования – разработка нового ПО лекарственного препарата гликозил-НММ-1: дана оценка и характеристика составных частей, технологии получения, изучение физико-химических и аналитических свойств субстанции в соответствии с ГФ XI изд. для сухих лекарственных средств, предназначенных для инъекций. Изучение токсикологических характеристик, специфической ПОА гликозил-НММ-1, фармакологических свойств и тестирование нового способа лечения гликозил-НММ-1 на экспериментальной модели АОЭ (диплоидный вариант).

Материал и методы исследования. Эксперименты проводились на белых беспородных мышах, крысах, морских свинках и кроликах обоего пола. Субстанция гликозил-НММ-1 вводилась внутривенно (в/в) и наружно.

Изучение *острой и хронической токсичности, морфологических структур органов экспериментальных животных* проводилось согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (М., 2012) в сравнении с препаратом - циклофосфамидом.

Специфическая ПОА гликозил-НММ-1 изучалась на АОЭ (диплоидный вариант) на животных-опухоленосителях в соответствии с «Методическими рекомендациями по доклиническому изучению специфической активности фармакологических веществ» ФК МЗ РФ (М., 2005) в сравнении с циклофосфамидом.

Неспецифические *фармакологические свойства* гликозил-НММ-1: *местно-раздражающее действие, алергогенные, кумулятивные свойства, влияние на иммунную систему, эмбриотоксические и тератогенные свойства, фармакокинетика* субстанции проводились согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (М., 2012); возможные *канцерогенные свойства* изучались согласно «Методическому письму по исследованию бластомогенных (канцерогенных) свойств различных веществ в опытах на животных» в сопоставлении с препаратом сравнения.

Тестирование нового *способа лечения гликозил-НММ-1* проводилось на экспериментальной модели *асцитной и подкожной формах АОЭ (диплоидный вариант)* на животных-опухоленосителях согласно рекомендациям по первичному отбору противоопухолевых препаратов в сравнении с циклофосфамидом.

Использованы общепринятые *методы статистической обработки* полученных данных (2012).

Таким образом, содержание диссертационной работы Камчибековой Ч. на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» на соискание ученой степени доктора медицинских наук соответствует паспорту и профилю диссертационного совета Д 03.17.558

2. Актуальность темы диссертации определяется все возрастающей потребностью в расширении арсенала ПО средств лечения опухолевых заболеваний, о чем свидетельствует анализ и обобщение современных тенденций в этой научной области разработок. В этой связи одной из насущных задач современной фундаментальной фармакологии является создание инновационных эффективных и безопасных ПО средств, обладающих низкой токсичностью и высокой избирательностью действия. В связи с этим, изучение фармакологических характеристик инновационного углеводного производного гликозил-НММ-1, обладающего выраженными ПО свойствами и хорошей терапевтической широтой относится к перспективным направлениям.

На основании выше изложенного, можно заключить, что научное исследование, предпринятое Камчибековой Ч. является актуальным и своевременным.

3. Научные результаты

В работе представлены следующие новые научно-обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для решения важной научно-практической задачи по созданию нового эффективного и безопасного ПО средства.

Результат 1. Автором обобщен и проанализирован большой объем научных данных по результатам изучения источников отечественной и зарубежной литературы по лекарственным препаратам, относящимся к известной группе ПО углеводных производных НАМ (гл. 1).

Результат 2. Установлено, что гликозил-НММ-1 является водорастворимым, биологически активным веществом, хорошо проникающим через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), клеточные мембраны, по физико-химическим свойствам соответствует техническим нормативам для сухих лекарственных форм, предназначенных для парентерального введения (гл. 3).

Результат 3. Изучение острой токсичности субстанции гликозил-НММ-1 при однократном в/б и в/в введениях животным и соответственно равняются 1950 мг/кг и 717 мг/кг. Оригинальная субстанция малотоксична, по степени токсичности относится к IV классу. При исследовании хронической токсичности гликозил-НММ-1 в дозах 0,6, 0,3 и 0,2 мг/кг в течение трех месяцев не выявило отрицательного влияния на общее состояние, массу и температуру тела, показатели периферической крови, биохимические показатели сыворотки крови, морфологическое состояние внутренних органов и тканей экспериментальных животных по сравнению с препаратом циклофосфамидом (гл. 4).

Результат 4. ПО эффект гликозил-НММ-1 при асцитном варианте АОЭ проявляется в уменьшении массы тела и объема опухоли, повышении ПОА до 93 %. При подкожном варианте АОЭ введение гликозил-НММ-1 приводит почти к полному исчезновению опухоли, удлинению продолжительности жизни (УПЖ) животных до 175 дней и торможению роста опухоли (ТРО) до 97%. Перевитая АОЭ менее чувствительна к препарату сравнения - циклофосфамиду. Доклиническое изучение спектра фармакологической активности гликозил-НММ-1 при АОЭ (диплоидный вариант) показало, что изучаемая субстанция обладает выраженным ПО действием (гл. 5).

Результат 5. Гликозил-НММ-1 не оказывает местно-раздражающего, аллергогенного, кожно-резорбтивного действия; не изменяет морфологическую структуру тканей и органов, не влияет на иммунитет животных, не вызывает кумулирующий, канцерогенный, эмбриотоксический и тератогенный эффект. Фармакокинетические параметры гликозил-НММ-1 близки к таковым производным НАМ (гл. 6).

Результат 6. При лечении запатентованным способом 2-х вариантов АОЭ гликозил-НММ-1 уменьшает массу тела и объем опухоли, статистически значимо увеличивает ТРО при асцитном варианте АОЭ. При подкожном варианте АОЭ достоверно уменьшает размер опухоли, увеличивает среднюю продолжительность жизни (СПЖ), удлиняет продолжительность жизни, тормозит роста опухоли, повреждает опухолевую ткань, вызывает гибель и лизис клеток (гл. 7).

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

Новые научные результаты, полученные диссертантом, достоверны, что подтверждается данными статистической обработки. Они имеют существенное значение для экспериментальной, клинической фармакологии и практической медицины. Методы исследования, использованные автором, современны и адекватны поставленным задачам.

Результат 1. Автором обобщен и проанализирован большой объем научных данных по результатам изучения источников отечественной и зарубежной литературы об известной группе ПО производных НАМ. Результат достоверен, так как получен в результате глубокого анализа существующих научных данных мировой литературы с использованием подходов доказательной медицины (гл. 1).

Результат 2. Острая и хроническая токсичность определена при использовании достаточного количества доз, изучено анатомо-морфологическое состояние внутренних органов. Полученные результаты достоверны и подтверждены экспериментальными данными.

Результат 3. ПОА установлена для всех использованных доз гликозил-НММ-1 отвечает основным требованиям, предъявляемым при отборе ПО препаратов. Полученные результаты достоверны и подтверждены экспериментальными данными.

Результат 4. Неспецифические фармакологические свойства изучены на животных в сравнении с циклофосфамидом. Гликозил-НММ-1 во всех изученных дозах не раздражает кожу, подлежащую мышечную ткань, не оказывает аллергического и кожно-резорбтивного действия, не изменяет микроструктуру тканей, не влияет на иммунитет, не вызывает канцерогенный, эмбриотоксичный и тератогенный эффект. Фармакокинетические свойства гликозил-НММ-1 сходны с таковыми характеристиками других производных НАМ. Результат достоверен и подтвержден экспериментальными данными.

Результат 5. Результатом выполненной научной работы является разработка способа лечения АОЭ (диплоидный вариант). Патент Кыргызской

Республики на изобретение № 1129 от 31.12.2008 “Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха”.

5. Степень новизны каждого научного результата (положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы подтверждена Патентом на изобретение: № 1129 “Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха”.

Результат 1 – частично новый, автором обобщен и проанализирован большой объем научных данных полученные предшественниками, по изучению источников отечественной и мировой литературы о ПО производных НАМ.

Результат 2 – новый, впервые изучены физико-химические свойства водорастворимого оригинального субстанции гликозил-НММ-1, хорошо проникающего через ГЭБ и клеточную мембрану.

Результат 3 – новый, впервые изучены острая и хроническая токсичность, гистоморфологическая структура органов и тканей на фоне действия гликозил-НММ-1.

Результат 4 – новый, впервые изучены ПОА гликозил-НММ-1 на АОЭ (диплоидный вариант) на животных-опухоленосителях, отвечающие требованиям к скринингу противобластомных средств.

Результат 5 – новый, впервые изучены: спектр неспецифической фармакологической активности, фармакокинетика и токсикологические характеристики нового оригинального вещества - гликозил-НММ-1.

Результат 6 – новый, на основе которого разработан новый способ лечения с гликозил-НММ-1 диплоидного варианта: асцитной и подкожной опухоли Эрлиха.

6. Оценка внутреннего единства и направленности полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи.

Научные положения диссертации Камчибековой Ч. на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» представляют собой комплексное исследование, результаты которого подтверждены данными научного анализа и обобщения фактического материала с использованием системного подхода.

Полученные автором результаты взаимосвязаны, практические рекомендации построены на полученных экспериментальных данных и выверенных теоретических положениях.

Диссертация содержит ряд новых научных результатов и положений по данной проблеме, имеющих внутреннее единство, что свидетельствует о личном вкладе автора в фармакологию.

7. Практическая значимость полученных результатов

Результаты исследований, полученные в ходе выполнения диссертационной работы Камчибековой Ч. на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» могут служить теоретической базой для дальнейшего расширенного изучения создания нового перспективного ПО средства.

По результатам работы запатентован новый способ лечения экспериментально-моделируемой АОЭ (диплоидный вариант). Патент КР на изобретение № 1129 от 31.12.2008 “Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха”.

8. Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации.

Содержание диссертации Камчибековой Ч. отражено в следующих публикациях автора:

Список, опубликованных работ по теме диссертации

1. **Камчибекова Ч.** Технология производства и аналитический контроль препарата АДЭКО / [Ж. А. Джаманбаев, З. А. Джаманбаева, В. А. Афанасьев, Ч. Камчибекова и др.] // Прир. сырье. Физиол. актив. соед.: сб. науч. тр. - ИХХТ НАН КР. Бишкек, Илим, 1996. - Ч. 3.- с. 59-61.
2. **Камчибекова Ч.** Production technology and analitikal control of preparation ADEKO / J. A. Djamanbaev, Z. A. Djamanbaeva, V. A. Afanasiev, Ch. Kamchibekova et al.] // Abstr. collect. of transact. Nat. Academy of scien. of

- Kyrgyz Repub. Inst. of chem. and chemic. technol.: Abstr. - Bichkek, Pim, 1997. - p. 40.
3. **Камчибекова Ч.** УФ-спектры поглощения гликозилнитрозометилмоче-вин / Ж. А. Джаманбаев, З. А. Джаманбаева, Ч. Камчибекова и др. // Орг. синтез и выдел. орган. вещ. из прир. сырья. Устан. строен. и оцен. реакц. спос. получ. соед.: сб. науч. тр. - ИХХТ НАН КР, Бишкек, Илим, 1998. - Ч. 3. - с. 24-26.
 4. **Камчибекова Ч.** Медико-фармакологические предпосылки создания новых противоопухолевых. препаратов класса нитрозоалкилмочевин / [Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов, Р. А. Абдылдаев, Ч. Камчибекова и др.] // Центр.-Азиат. мед. журн. - 1999. - Т. 5. - № 6. - с. 422-424.
 5. **Камчибекова Ч.** Сравнительное изучение острой токсичности гликозил-семикарбазид-нитрофурфуролов / Ч. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов // Пробл. и персп. разв. хим. и химич. техн. в Кыргызстане: сб. науч. тр. - НАН КР, ИХХТ НАН КР. Бишкек, Илим, 2001. - с. 209-212.
 6. **Камчибекова Ч.** Экологическая роль N-гликозидов в разработке противоопухолевых препаратов / Ч. Камчибекова, З. Б. Бузурманкулова, Л. И. Атарская // Вестн. КГУ им. И. Арабаева. Матер. между. науч. конф. «Экол. безоп. горных стран и новые информ. технол. в образов.», посв. «Году гор» и 50-лет. КГУ им. И. Арабаева. МО и К КР, Организ. по безоп. и сотр. в Европе, Инст. экол. и прир. польз. при КГУ им. И. Арабаева. - Бишкек, 2002. - В. 2. - с. 199-202.
 7. **Камчибекова Ч.** Изучение нейродинамической активности гликозил-НММ-1 на подопытных животных / Ч. Камчибекова, А. З. Зурдинов, Л. И. Атарская // Изв. ОшТУ. Экол. и природ. ресурсы Тянь-Шаня. ОшТУ. - Ош, 2002. - Ч. 1. - с. 304-307.
 8. **Камчибекова Ч.** Определение биологической активности соединения гидразин-4 (N-β-D-ксилопиранозил) семикарбазид в опытах на разных животных / Ч. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев // Вестн. КНУ. Матер. респ. науч.-практ. конф., посв. Году Госуд. КР и 70-лет. фак. биол. КНУ им. Ж. Баласагына. Центр магистратуры, аспирантуры и национальных образовательных программ. Бишкек, 2003. - Сер. 5. - Т. 2. - с. 166-168.
 9. **Камчибекова Ч.** Экспериментальное изучение противоопухолевой активности соединения гликозил-НММ-1 / [Ч. Камчибекова, Л. И. Атарская, А. З. Зурдинов и др.] // Актуальные вопросы современной гистопатологии, посв. 80-лет. со дня рожд. Засл. деят. организ. Здравоохр. КР Акылбекова К. М. (ноябрь): сб. науч. тр. - МЗ КР, КГМА, Бишкек, 2003. - с. 29-34.
 10. **Камчибекова Ч.** Количественное определение соединения гликозил-НММ-1 / [Ч. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов и др.] // Матер. I

съезда фармацевтов КР, посв. 2200-лет. Кырг. госуд. МЗ КР, ДЛО и МТ. Бишкек, 2003. - с. 164-168.

11. **Камчибекова Ч.** УФ-спектры поглощения соединения гликозил-НММ-1 / [Ч. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов и др.] // Матер. I съезда фармац. КР, посв. 2200-лет. Кырг. госуд. МЗ КР, ДЛО и МТ. Бишкек, 2003. - с. 159-162.
12. **Камчибекова Ч.** Медико-фармакологические основы разработки и методов синтеза углеводов производных нитрозомочевины (доклад, слайды) / Ч. Камчибекова, А. З. Зурдинов, Ж. А. Джаманбаев // Матер. конф., посв. 10-лет. образов. мед. фак. КРСУ. Физиол., морф. и патол. человека и животн. в клим.-геогр. условиях Кыргызст. КРСУ. Бишкек, 2004. - В. 4. - с. 64-69.
13. **Камчибекова Ч.** Разработка методов синтеза эффективных противоопухолевых препаратов / Ч. Камчибекова // Вестник ОГУ. Эксперим. биол. и медицина. Оренбург, 2005.- № 12. - с. 76-80.
14. **Kamchibekova Ch.** Pharmacological premises of the creation of a new antitumoral preparations of the class of nitrosoalkylurea (article) / [J.A. Djamanbaev, Ch. Kamchibekova, J.A. Abdurashitova et al.] // J. Oxidation Communications. Bulgarian-English Ch. K. Kamchibekov academic Publishing House; 2008. - V. 31. - № 4. - p. 891-894.
15. **Камчибекова Ч.** Медико-фармакологические предпосылки разработки противоопухолевой субстанции КДЗ / Ч. Камчибекова, А.З. Зурдинов // Фармация Казахстана. МЗ РК. РГП "НЦЭЛС, ИМН и МТ". Алматы, 2008. - № 6 (85). - с. 30-32.
16. **Камчибекова Ч.** Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха / [Ч. Камчибекова, Ж.А. Джаманбаев, А.З. Зурдинов и др.] // Журн. интелл. собств. Офиц. бюлл. КП КР. Бишкек, 2009. - № 1. - с. 6-7.
17. **Камчибекова Ч.** Создание лекарственных средств «Карагай» и «КДЗ» из природных и синтетических сырьевых источников / Ч. Камчибекова // Матер. межд. науч.-практ. конф., посв. 80-лет. акад. НАН КР, д.м.н., проф. А. А. Алтымышева. Акт. пробл. сохр. и рац. исп. биол. ресурс. - как осн. разв. фармац. пром. КР. ИЦФ НАН КР. Бишкек, Илим, 2010.-с. 61-64.
18. **Kamchibekova Ch.** Pharmacological premises of the creation of new antitumor preparations of the class of nitrosoalkylurea / [J.A. Djamanbaev, Ch. Kamchibekova, J.A. Abdrashitova et al.] // Environmental Science, Engineering & Technology Series. Health, Cultural Heritage & Environmental Protection. Advanced Biologically. Active Polyfunctional Compounds and Composites. Nova Science Publishers, Inc. USA, New York, 2010, 17, p. 201-205.

19. **Kamchibekova Ch.** Creation of medical products of Karagai and KDZ from natural and synthetic raw sources, and their pharmacological properties / Ch. Kamchibekova // Изв. НАН КР. Бишкек, Илим, 2012. - № 4. - p. 106-108.
20. **Kamchibekova Ch.** Development of methods of synthesis and study of antitumor activity of the substance Glycosil-NMM-1 / Ch. Kamchibekova // Изв. НАН КР. Бишкек, Илим, 2013. - № 1. - с. 56-60.
21. **Камчибекова Ч.** К фармакологии новой противоопухолевой субстанции из производных нитрозоалкилмочевин / Ч. Камчибекова // Моногр. - Бишкек, Maxprint, 2014. – 110 с.
22. **Камчибекова Ч.** Создание нового противоопухолевого лекарственного препарата КДЗ / Ч. Камчибекова // Матер. межд. науч. конф. посв. 85-лет. акад. А.А. Алтымышева. ИЦФ НАН КР. Бишкек, Илим, 2015.- с. 69-74.
23. **Камчибекова Ч.** Изучение физико-химических и аналитических свойств субстанции КДЗ / Ч. Камчибекова // Журн. Universum: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 4 (26). - 5 с.
24. **Камчибекова Ч.** Изучение острой токсичности субстанции КДЗ в сравнении с циклофосфамидом / Ч. Камчибекова // Журн. Universum: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 4 (26). - 4 с.
25. **Камчибекова Ч.** Анатомо-морфологическое исследование внутренних органов и тканей экспериментальных животных при изучении острой токсичности субстанции КДЗ / Ч. Камчибекова // Журн. Universum: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 4 (26). - 4 с.
26. **Камчибекова Ч.** Морфологическое исследование внутренних органов и тканей животных под влиянием субстанции КДЗ в условиях хронической токсичности / Ч. Камчибекова // Журн. Universum: медицина и фармакология.- Москва, 2016. - 5(27). - 6 с.
27. **Камчибекова Ч.** Изучение некоторых показателей хронической токсичности субстанции КДЗ / Ч. Камчибекова // Журн. Universum: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 7 (29). - 10 с.
28. Патент КР на изобретение. № 1129. Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха / [Ч. Камчибекова, Ж. А. Джаманбаев, А. З. Зурдинов и др.]. - Бишкек, КП КР, 2008.

9. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат диссертации Камчибековой Ч. полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования.

Автореферат имеет идентичное резюме на кыргызском, русском и английском языках.

10. Обоснованность предложения о назначении ведущей организации, официальных оппонентов.

Комиссия диссертационного совета предлагает по докторской диссертации Камчибековой Ч. назначить :

- **в качестве ведущей организации** - Казанский государственный медицинский университет (ГВМУЗ), ул. Бутлерова. 49, Казань. Республика Татарстан, Россия, 420012.

- **первым официальным оппонентом** - д.м.н., профессора, академика Гуляева Александра Евгеньевича, (шифр научной специальности - 14.03.06), который имеет научные труды :

1. Berikkhanova K., Omarbaev R., Gulyayev A., Shulgau Z., Ibrasheva D., Adilgozhina G., Sergazy Sh., Zhumadilov Zh., Askarova Sh. Red blood cell ghosts as promising drug carriers to target wound infections // Medical engineering and physics, – 2016. – V 38(9). – PP. 877-884.

2. Nurgozhin T., Sergazy Sh., Gulyayev A., Adilgozhina G., Shulgau Z., Tritok V., Abuova G., Saparov A.: Hepato- and nephroprotective effects of the polyphenol concentrate from Cabernet Sauvignon grape varieties cultivated in Kazakhstan in the experimental model of CCl₄-induced toxicity // International journal of toxicological and pharmacological research – 2017. – №9(3). – P. 179-188.

3. Kulakov, I.V., Nikitina, O.S., Fisyuk, A.S., Shul'Gau, Z.T., Gulyaev, A.E. Synthesis and intramolecular cyclization of N-acyl- and N-allyl-N'-(2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)thiourea // Chemistry of Heterocyclic Compounds 2014, 50(5), pp. 670-676.

- **вторым официальным оппонентом** - д.м.н., профессора, академика Академии наук Республики Казахстан Рахимова Кайролла Дюсенбаевича, (специальности по автореферату - 14.03.06 и 14.01.12 - онкология), который имеет труды, близкие к проблеме исследования :

1. Рахимов К.Д. Исследование противоопухолевой активности из группы фенолтерпеноидов // Қазақстан Республикасы онкологтары мен радиологтарының V-і съезі 27-28 сәуір 2017 ж. Білім мен технология интеграциясы – 2017. – 172 б.

2. A. Zhumakayeva, K. Rakhimov, V. Sirota, L. Arystan, A.Madiyarov, S.Adekenov. Long-term rezalts of combination therapy for locally advanced breast cancer // Georgian medical news – 2017. - # 282. - 30 p.

3. Жумакаева А.М.^{1,2}, Елешов Д.З.³, Рахимов К.Д.², Адекенов С.М.³ Перспективы персонализированной фармакотерапии рака молочной железы ингибиторами фарнезилпротеинтрансферазы // Российский биотерапевтический журнал - 2018. - Т. 17, № 5. – 29 с.

- **третьим официальным оппонентом** - д.м.н., профессора, Давлеталиеву Нурилю Емельбековну, (шифр научной специальности - 14.03.06), - по сумме научных трудов :

- 1. Brimkulov, N. Feasibility test results of the Practical Approach to Lung Health in Bishkek, Kyrgyzstan [Текст] / N. Brimkulov, S. Ottmani, A. Pio et al. // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. - 2009. - V. 13. - P. 533–539.

2. Давлеталиева, Н.Е. Осведомленность медицинских работников Кыргызской Республики о льготных лекарственных программах для пациентов с бронхиальной астмой [Текст] / Н.Е. Давлеталиева, Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. - 2011. - Том 4. - № 5-6. - С. 11 - 13.

3. Давлеталиева, Н.Е. Изучение доступности льготного лекарственного обеспечения для пациентов с бронхиальной астмой в Кыргызской Республике [Текст] / Н.Е. Давлеталиева, Н.Н. Бримкулов, М.К. Джанкорозова, Г.Ж. Исакова // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. - 2012. - Том XVIII. - № 1. - С. 78 – 81.

Заключение. Экспертная комиссия диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 03.17.558 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева и Институте биотехнологии НАН Кыргызской Республики принять к защите диссертацию на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Председатель экспертной комиссии,

д.м.н., профессор (г. Астана)
Феритгерден Кудиев Гуляев А.Е.

Члены экспертной комиссии:

д. фарм. н., профессор (г. Шымкент)

д.м.н., профессор НЦОиГ



Гуляев А. Е.

Сагиндыкова Б. А.

Анкудинова С. А.

С. А.