




## О Т З Ы В

**официального оппонента на диссертационную работу Камчибековой Чолпон «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

### **Актуальность темы диссертации**

В связи с повсеместным ростом онкологической заболеваемости, в мире уделяют пристальное внимание созданию эффективных и безопасных ПО лекарственных средств. Обостренный интерес к данной проблеме объясняется и расширением сферы побочных действий известных препаратов. Например, большая часть ПО препаратов проявляют гематотоксичность, иммунотоксичность, нейротоксичность, вызывают изменения в эндокринной системе и т.д.

Современная медицина наряду с достижениями научно-технического прогресса заинтересована в создании новых ПО средств близких к естественным метаболитам организма, поскольку они обладают малой токсичностью, хорошей растворимостью, избирательностью действия. Среди перспективных ПО препаратов значимое место занимают цитостатические средства - производные НММ: N-Нитрозо-N-метилмочевина; арабинопиранозил-N-метил-N-нитрозомочевина; этилнитрозомочевина; кармустин; ломустин и др. Препараты данного типа являются алкилирующими агентами и обладают широким спектром ПО действия, часть препаратов входит в признанные международные схемы ХТ. Производные НММ являются высокоэффективными лечебными препаратами и современная ХТ ряда опухолей немыслима без их использования (например, ломустина и кармустина при лимфомах и миеломах). Но токсичность нитрозомочевины (НМ) ограничивает спектр показаний и область использования таких препаратов. В

	<b>«ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ</b> <b>АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»</b>	
	Кафедра клинической фармакологии	Отзыв
		Редакция: 1 1 из 12

связи с этими обстоятельствами поиск новых субстанций с потенциалом ПОА и с приемлемым уровнем токсичности в химической группе производных НММ является актуальным и интенсивно ведется в последние годы и в мире, и в России, и в Кыргызстане. Предполагается, что введение углеводных остатков в структуру биологически активных соединений приводит к резкому снижению их токсичности, что позволяет использовать метод гликозилирования соединения как один из возможных путей получения малотоксичных лекарственных средств. На основании этой проблемы в Институте химии и фитотехнологий НАН КР проводился в течение ряда лет направленный синтез производных НММ и в результате этих работ была получена субстанция гликозил-нитрозометилмочевина (гликозил-НММ-1).

Для успешного решения фармакологам предстоит решить важные проблемы, в области разработки новых эффективных и безопасных ПО лекарственных препаратов, касающихся механизма действия, фармакокинетики, фармакодинамики, оптимальных доз, обладающие выраженной ПОА для ХТ ЗНО.

Из вышеизложенного следует, что тема рассматриваемой докторской диссертации Камчибековой Ч. актуальна, отвечает запросам науки и здравоохранения, а ее результаты способствуют расширению арсенала эффективных и безопасных ПО лекарственных средств.

**Новизна исследования и полученных результатов** обусловлена тем, что большое внимание уделяется работам, связанным с созданием новых эффективных и безопасных ПО средств. Диссертационная работа Ч. Камчибековой является оригинальным научным трудом, при выполнении которого автором были получены результаты, новизна которых несомненна. В качестве основных научных результатов, укладываемых в рамки требований, предъявляемых к диссертациям на соискание учено й степени





доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология можно выделить следующие:


- ❖ Впервые изучены физико-химические свойства субстанции гликозил-НММ-1, установлены параметры специфической и неспецифической токсичности, исследована фармакокинетика.
- ❖ Впервые среди производных НММ найдена субстанция с минимальным уровнем токсичности.
- ❖ Впервые установлено ПО терапевтическое действие гликозил-НММ-1.
- ❖ Впервые оригинальная субстанция из группы производных НММ обоснована в качестве основы для создания нового ПО препарата.
- ❖ Получен Патент КР на изобретение № 1129 от 31.12.2008 г. «Способ лечения АОЭ» с использованием гликозил-НММ-1.

#### **Оценка содержания диссертации.**

Рецензируемая диссертационная работа изложена на 297 страницах текста компьютерной машинописи и включает введение, главу «Обзор литературы», главу с изложением результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации и приложение. Список использованной литературы состоит из 359 источников отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 9 таблицами, 127 рисунками.

**Во введении** автором обоснована актуальность исследования, отражена степень изученности проблемы, определены цель и задачи, новизна и практическое значение исследования.

**В первой главе** «Современное состояние проблемы химиотерапии опухолей и перспективы поиска и разработка противоопухолевых средств» представлен обзор литературных данных по современному состоянию проблемы ХТ опухолей, на основании которого автором обоснована необходимость разработки и изучения новой ПО субстанции из группы углеводных производных НММ. Автором обобщен и проанализирован большой

	<b>«ЎЛТТИҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» АКЦИОНЕРЛИК ҚОҒАМИ</b> <b>АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»</b>	
	Кафедра клинической фармакологии	Отзыв
		Редакция: 1 1 из 12

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.


**Вторая глава** «Материалы и методы исследования». Примененные методы исследования: физико-химические, доклинические экспериментальные являются современными, подобраны к цели и конкретным задачам исследования. Доклинические экспериментальные исследования по изучению профиль безопасности и специфической ПОА проведены на 2368 аутбредных животных: 1340 белых беспородных мышах и на линии мышах BALBC, 888 крысах Вистар, 96 морских свинках и 44 кроликах породы Шиншилла обоих полов в сравнении с циклофосфамидом.

Данные полученные в результате экспериментальных и лабораторных исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием современных методов биостатистики по программе «Стат-6».

При проведении исследований использовались химические реактивы, посуды, стандартные образцы, соответствующие требованиям нормативно-технической документации, медицинская аппаратура и др.

**Третья глава** посвящена описанию состава, технологии получения, которая состоит: из реакции взаимодействия моносахаридов с алкилмочевинами в условиях нуклеофильного катализа с добавлением ариламинов и нитрозирования N-алкил-гликозилмочевин; приводятся результаты изучения физико-химических свойств лекарственного вещества гликозил-НММ-1. В составе содержит компоненты, которые широко используются в фармацевтической практике. Субстанцию получают методом синтеза, которая хорошо растворима в воде, обладает избирательными свойствами характерными для моносахаридов. Гликозил-НММ-1 по



	<b>«ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ</b> <b>АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»</b>	
	Кафедра клинической фармакологии	Отзыв
		Редакция: 1 1 из 12

нормативам соответствует требованиям ГФ XI и XIII изд. для сухих лекарственных субстанций, предназначенных для инъекций.

При решении данных задач исследований нами приводилась оценка гликозил-НММ-1 с характеристикой составных частей: *ксилоза безводная* – 15 г, *метилмочевина* - 8,3 г, *парааминобензойная кислота* - 0,4 г, *этанол* – 60 мл, *кислота хлористоводородная* - 0,4 мл, *натрия нитрит* – 3 г, *вода дистиллированная* - 4,8 мл и *кислота уксусная ледяная* - 25 мл.


**В четвертой главе «Изучение токсикологических свойств субстанции гликозил-НММ-1 в сравнении с циклофосфамидом»** представлено изучение острой токсичности гликозил-НММ-1, при однократном в/б и в/в введениях на экспериментальных животных и установлены высшие летальные дозы, которые соответственно равняются 1950 мг/кг и 717 мг/кг. Оригинальная субстанция малотоксична, по степени токсичности относится к IV классу. Изучено анатомо-морфологическое состояние внутренних органов животных на фоне применения субстанции. Токсичность субстанции в условиях хронического эксперимента изучалась на мышах и крысах обоих полов в дозах 1/5, 1/10 и 1/20 от ЛД<sub>50</sub> (40; 20 и 10 мг/кг) и (65; 33 и 16 мг/кг) в течение 1, 2 и 3-х месяцев в сравнении с циклофосфамидом в дозах (2; 1 и 0,5 мг/кг) и (3; 2 и 1 мг/кг). При исследовании хронической токсичности гликозил-НММ-1 не выявлено отрицательного влияния на общее состояние, массу и температуру тела, показатели периферической крови, биохимические показатели сыворотки крови. Морфологическое изучение внутренних органов животных в условиях хронической токсичности показали, что полученные результаты достоверны и подтверждены экспериментальными данными.



В V главе представлено «Изучение специфической ПОА субстанции гликозил-НММ-1 на животных-опухоленосителях с АОЭ (диплоидный вариант)». Результаты исследования асцитного варианта АОЭ показали, что ПОА гликозил-НММ-1 проявляется в уменьшении массы тела и объема асцитной опухоли, повышении ПОА до 93 %. При цитологическом изучении асцитной опухоли выявлены отдельно лежащие клетки в различных положениях. В препаратах контрольной группы наблюдались признаки апоптоза в виде «протуберанцев» цитоплазмы. Опухолевые клетки окрашивались интенсивно, находились в состоянии лизиса с образованием клеток-«теней». На фоне гликозил-НММ-1 опухолевые клетки уменьшились. Обнаружены мезотелиальные клетки с апоптозом в периоде лизиса с формированием клеток-«теней». Патоморфологическое изучение специфической ПОА субстанции при АОЭ (диплоидный вариант) проявляется морфологическими признаками повреждения опухолевой ткани: появляются многоядерные клетки, очаги некроза, выраженные дегенеративно-дистрофические изменения, гибель и лизис клеток. Вокруг зоны некроза разрастается соединительная ткань; кровеносные сосуды расширены, проницаемость сосудов повышена.

Изучение специфической ПОА гликозил-НММ-1 на подкожном варианте АОЭ позволяет говорить о преимуществе изучаемой субстанции, которая в исследуемых дозах снижает массу тела у опухоленосителей до нормы; масса опухоли на 7-й, 14-й и 21-е дни почти полностью уменьшилась; ТРО составило 97 %, СПЖ равняется 81%, ПОА оценивалась по УПЖ (175 дней); уменьшалось количество лейкоцитов в крови до нормы. Следовательно, гликозил-НММ-1 соответствует критериям ПОА в первичном скрининге по отбору ПО препаратов. Под влиянием препарата сравнения масса опухоли уменьшилась в 2 раза, ТРО составило 47 %, происходило угнетение лейкопоза за счет относительного и абсолютного количества лимфоидных элементов крови,



	<b>«ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ</b> <b>АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»</b>	
	Кафедра клинической фармакологии	Отзыв
		Редакция: 1 1 из 12


незначительно снижалось количество лейкоцитов по сравнению с контрольными животными-опухоленосителями. Результаты патоморфологического исследования внутренних органов и тканей также свидетельствуют о том, что в микроструктуре органов у опухоленосителей происходят аналогичные изменения, как при специфической ПОА асцитного варианта АОЭ.

**Глава 6. «Изучение фармако-токсикологических свойств субстанции гликозил-НММ-1 в сравнении с циклофосфамидом.** В этой главе представлено исследование местно-раздражающего, алергогенного действия, влияние на иммунную систему, кумулятивные, возможные канцерогенные, мутагенные, эмбриотоксические и тератогенные свойства и изучение фармакокинетики субстанции.

**Глава 7. «Способ лечения АОЭ (диплоидный вариант) у животных-опухоленосителей».** В этой главе описано лечение асцитного и подкожного варианта варианта АОЭ с применением гликозил-НММ-1 в разных дозах:

у животных-опухоленосителей. Результаты способа лечения с гликозил-НММ-1 асцитного и подкожного вариантов АОЭ у животных-опухоленосителей показал, что субстанция обладает выраженным ПО действием, превосходящим по активности препарат сравнения. Преимуществами гликозил-НММ-1 являются высокая ПОА при АОЭ (диплоидный вариант) - 93 и 97 %, УПЖ - 175 дней, не вызывает лейкопению по сравнению с циклофосфамидом, обладает избирательными свойствами и проникающей способностью через ГЭБ.

В конце каждой главы автором делается краткое обсуждение и заключение по проведенным исследованиям, что позволяет четко оценить полученные научные результаты.

	<b>«ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ</b> <b>АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»</b>	
	Кафедра клинической фармакологии	Отзыв
		Редакция: 1 1 из 12

**Степень обоснованности и научных положений, 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.


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.

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

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

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, мутагенный, эмбриотоксический и тератогенный эффекты. Фармакокинетические свойства гликозил-НММ-1 сходны с таковыми характеристиками других производных НАМ. Результат достоверен и подтвержден экспериментальными данными.



	<b>«ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ</b> <b>АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»</b>	
	Кафедра клинической фармакологии	Отзыв
		Редакция: 1 1 из 12

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”.

#### **Оценка внутреннего единства полученных результатов.**


Диссертационная работа Камчибековой Ч. на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» является научным трудом, логически последовательным по структуре и содержанию. Все разделы диссертационной работы подчинены главной цели исследования и выполнены в последовательной взаимосвязи. Выводы и заключения логически вытекают из результатов исследований.

Полученные научные результаты и выводы основываются на анализе и обобщении результатов собственных исследований автора и являются их логическим завершением, это позволяет заключить, что работа обладает внутренним единством.

#### **Практическая значимость полученных результатов исследования.**

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”.

	<b>«ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ</b> <b>АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»</b>	
	Кафедра клинической фармакологии	Отзыв
		Редакция: 1 1 из 12

### **Соответствие диссертации специальности.**

Представленная диссертационная работа по научной и экспериментальной направленности темы исследования соответствует 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).

Диссертационная работа посвящена разработке, экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических, токсикологических свойств нового фармакологического средства, обладающего противоопухолевым действием и разработке способа лечения данным лекарственным средством, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.


### **Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.**

Основные результаты диссертационной работы Камчибековой Ч. опубликованы в 28-и научных работах. По материалам диссертации получен 1 патент Кыргызской Республики на изобретение. Характер и тематика и опубликованных в открытой печати научных работ соответствуют профилю диссертации и достаточно полно отражают её содержание.

### **Соответствие автореферата содержанию диссертации.**

Автореферата диссертации содержит все основные положения представленной к защите работы, соответствует содержанию диссертации. Тексты резюме содержат квинт эссенцию диссертации.



	<b>«ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ</b> <b>АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»</b>	
	Кафедра клинической фармакологии	Отзыв
		Редакция: 1 1 из 12

### **Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.**


Рецензируемая работа, в целом, оценивается положительно и принципиальных замечаний, не имею, но некоторые положения нуждаются в уточнении.

1. Более подробное описание процесса скрининга производных нитрозометилмочевины, указание, сколько производных было взято в исследование, какие ещё соединения проявили активность, украсили бы работу.
2. Выделение характеристики животных в отдельную подглаву в разделе «Материал и методы» облегчило бы восприятие материала.
3. Более подробное сравнение собственных результатов с результатами других исследователей по токсичности производных нитрозометилмочевины подчеркнули бы новизну и оригинальность соединения гликозил-НММ-1

В целом, сделанные замечания не снижают теоретической и практической ценности работы. Выбор методов исследования, организация и проведение исследовательской работы по теме диссертации, свидетельствуют о хорошей методической, исследовательской и научной подготовке автора.

**Соответствие диссертации предъявляемым требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской Республики.**

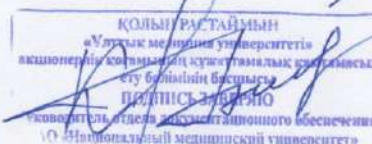
Диссертационная работа Камчибековой Ч. на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» является логически завершенным, самостоятельно выполненным квалификационным трудом. Совокупность полученных автором результатов, теоретические положения, выводы имеют большое научное и прикладное значение.

	<b>«ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ</b> <b>АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»</b>		Редакция: 1
	Кафедра клинической фармакологии	Отзыв	1 из 12

Диссертационная работа Камчибековой Чолпон соответствует паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

По актуальности темы, методическому уровню и объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, диссертация Камчибековой Ч. на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям «Положением о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской Республики, а её автор - Камчибекова Чолпон, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

**Официальный оппонент,  
заведующий кафедрой  
клинической фармакологии  
АО «Национального  
медицинского университета»,  
академик Национальной  
академии наук  
Республики Казахстан,  
доктор медицинских наук,  
профессор**



**Рахимов К.Д.**