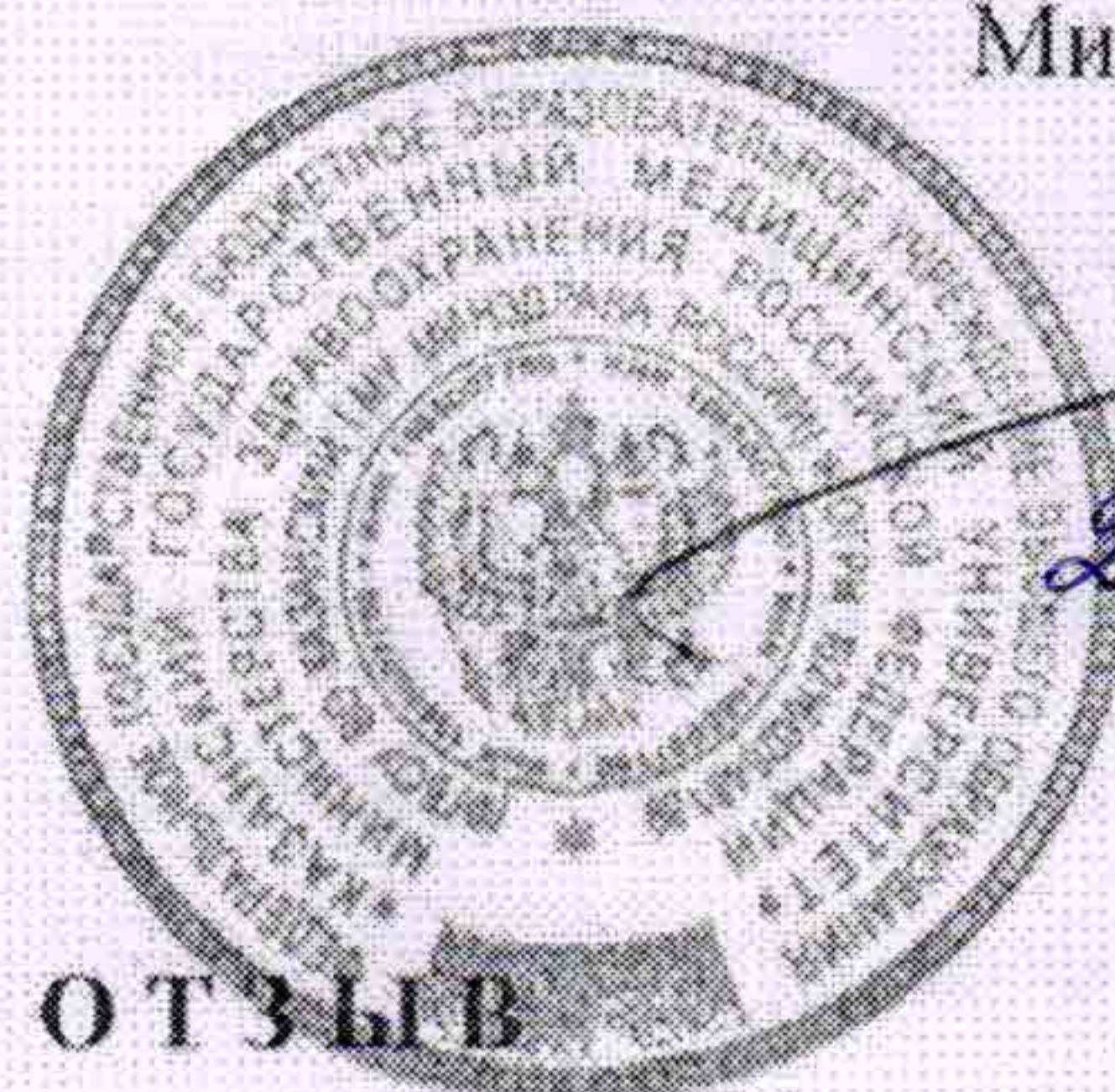


«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
«Казанский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н., проф. Созинов А.С.



27 мая 2019 г.

О Т З Ы В

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

Актуальность темы исследования

Разработка новых эффективных и безопасных противоопухолевых лекарственных препаратов является актуальной и важной проблемой современной фармакологии в связи с ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире и недостаточной избирательностью и эффективностью уже существующих для химиотерапии опухолей лекарственных средств. Одним из подходов к совершенствованию химиотерапии опухолей в фармакологии является создание новых средств новых инновационных эффективных и безопасных противоопухолевых средств, обладающих низкой токсичностью и высокой избирательностью действия на основе модификации структуры уже известных препаратов. В связи с вышесказанным, диссертационная работа Камчибековой Ч., посвященная разработке нового потенциального противоопухолевого препарата - производного нитрозометилмочевины - гликозил-нитрозометилмочевина-1 (гликозил-НММ-1) с оценкой физико-химических, фармацевтических свойств, фармако-токсикологических характеристик и обладающего выраженными преимуществами по сравнению с имеющимися цитостатиками, весьма актуальна. Субстанцию гликозил-НММ-1 получают простым методом синтеза, на основании которой можно разрабатывать и другие противоопухолевые средства с целью импорт замещения зарубежных препаратов.

Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ, проводимых КГМА им. И. К. Ахунбаева, ИХФ НАН КР, МО и Н КР (госрегистр. № 0005351)

1

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева	
ВХОДЯЩИЙ №	418
«22»	05 2019 ж.г.

по теме НИР «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозомочевина-1».

Научная новизна исследования

Новизна диссертационной работы обусловлена тем, что большое внимание уделяется работам, связанным с созданием новых эффективных и безопасных противоопухолевых средств. Диссертационная работа Ч. Камчибековой является оригинальным научным трудом, при выполнении которого автором были получены результаты, новизна которых несомненна.

В обзоре литературы обобщены и проанализированы данные по антибластным средствам, представлено современное состояние химиотерапии опухолей, изучению источников отечественной и мировой литературы, отдельно приведены сведения о производных нитрозоалкилмочевин (НАМ) с противоопухолевой активностью.

Автор впервые изучил физико-химические свойства водорастворимой оригинальной субстанции гликозил-НММ-1, хорошо проникающей через клеточные мембраны и гематоэнцефалический барьер; острую и хроническую токсичность, гистоморфологическую структуру органов и тканей на фоне действия гликозил-НММ-1, а также оценил ее безвредность. Среди производных нитрозометилмочевины (НММ) найдена субстанция с минимальным уровнем токсичности; создана лекарственная форма лекарственной субстанции для внутривенного введения, установлены параметры неспецифической и специфической токсичности; оригинальная субстанция из группы производных НММ обоснована в качестве основы для создания нового ПО препарата;

Впервые автором установлено, что гликозил-НММ-1 проявляет высокую, как контактную, так и резорбтивную противоопухолевую активность на модели перевивной опухоли гликозил-НММ-1 на асцитной опухоли Эрлиха (диплоидный вариант) на животных-опухоленосителях в очень широком диапазоне доз, превосходя по эффективности препарат сравнения циклофосфамид, отвечающие требованиям противобластных средств. Исследования некоторых фармакокинетических параметров, позволили автору заключить, что препарат быстро элиминирует из кровеносного русла, чем сходен с нитрозометилмочевинной, но значительно превосходит таковую по параметрам токсичности, последняя относится к умеренно токсичным соединениям, а гликозил-нитрозометилмочевина – к малотоксичным. Новизна исследований подтверждена наличием патента № 1129 на способ лечения опухоли гликозил-НММ-1.

Оценены различные схемы и дозы введения гликозил-нитрозометилмочевины при экспериментальной терапии трансплантированной опухоли, найдены наиболее оптимальные в плане эффективности и безопасности, которые в дальнейшем можно рекомендовать для

клинических испытаний потенциального противоопухолевого препарата в случае их разрешения.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов, сформулированных в диссертации Камчибековой Ч. на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозомочевина-1» определяется использованием современных, адекватных методов исследования, необходимых для решения поставленных задач, а также проведенным анализом большого экспериментального материала, полученного автором в ходе выполнения данных исследований на различных видах животных (мыши, крысы, свинки, кролики), которые имеют существенное значение для фармакологии и практической медицины. Новые научные результаты, полученные соискателем, достоверны, что подтверждается данными статистической обработки. Они позволяют признать основные положения работы, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, обоснованными и достоверными.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

Результаты исследований, полученные в диссертационной работе Камчибековой Ч., представляют большой научный и практический интерес для экспериментальной фармакологии, фармации, онкологии и практической медицины. Автор представил огромный материал по изучению безвредности (оценке хронической токсичности, канцерогенности, эмбриотоксичности, тератогенности, влияния на нервную иммунную систему, аллергизирующих свойств, местно-раздражающего действия и др.) Особо необходимо отметить большой морфологический материал при оценке безопасности гликозил-НММ-1. Результаты проведенных исследований могут служить в качестве основы для планирования, теоретической базой для дальнейшего расширенного изучения и создания нового перспективного противоопухолевого средства с низкой токсичностью, большой терапевтической широтой и безопасностью.

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

Оценка внутреннего единства полученных результатов

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.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», 5 глав с описанием результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 359 использованных библиографических источников, из них 219 отечественных и стран ближнего зарубежья и 140 - дальнего зарубежья, и приложение.

Диссертационная работа изложена на 250 страницах текста, выполненного на компьютере, шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 9 таблицами, 127 рисунками.

Соответствие диссертации специальности

Содержание рецензируемой диссертационной работы Камчибековой Ч. на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» полностью соответствует паспорту научной специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Подтверждение достаточной полноты изложения материала диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты диссертационной работы Камчибековой Ч. отражены в 28 научных статьях диссертанта, опубликованных в периодических рецензируемых научных изданиях Кыргызской Республики, Российской Федерации и Болгарии, индексируемых системой РИНЦ, и Патентом на изобретение.

Тематика и содержание опубликованных в открытой печати научных работ соответствуют профилю диссертации и достаточно полно отражают её содержание, что позволяет считать, что основные научные положения, результаты и выводы диссертации Камчибековой Ч. в достаточной степени отражены в опубликованных научных трудах.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Содержание автореферата диссертационной работы Камчибековой Ч. в полном объеме включает в себя результаты проведенных исследований и соответствует содержанию диссертационной работы.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

При положительной оценке работы в целом, при знакомстве с ней возникли некоторые замечания. В качестве «составных частей» субстанции гликозил-НММ-1 приводятся: ксилоза безводная 15 г., этанол – 60 мл и т.д., вероятно, это компоненты синтеза (с. 52), поскольку далее в тексте указано, что гликозил-НММ-1 – это сухая лиофилизированная пористая масса белого цвета.

Имеются недочеты в оформлении ряда рисунков. Например на рис. 5.18 и 5.19 процент торможения опухоли, удлинение продолжительности жизни животных-опухоленосителей указаны не только для разных доз циклофосфамида, но и для контроля; имеются неточности в определении % торможения роста опухоли (например, на рис. 7.24 % ТРО от разных доз циклофосфамида, указан как 27%, 10 и 5%, а на самом деле – 73%, 90%, 95%), отсутствуют единицы измерения для некоторых показателей (например, на рис. 5.20, рис. 5.3. и др.). Видимо, ошибочно одна и та же фотография асцитного варианта опухоли Эрлиха представлена на рис. 7.15 и рис. 7.16.

В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

- 1) Чем обусловлен выбор в качестве препарата сравнения циклофосфамида, не логичнее бы было сравнивать фарма-токсикологические свойства гликозил-НММ-1 с нитрозометилмочевинной?
- 2) На чем основывается выбор доз гликозил-НММ-1 и препарата сравнения?
- 3) Какие новые сведения получены Вами по препарату сравнения циклофосфамиду?
- 4) Как Вы можете объяснить тот факт, что при оценке острой токсичности не обнаружены патологические изменения во внутренних органах животных при исследовании токсических доз гликозил-НММ-1, а при исследовании специфической активности Вы обнаружили, что дозы 1000 мг/кг и 300 мг/кг вызывают изменения в органах леченых мышей-опухоленосителей?

Выявленные недочеты, отдельные опечатки, неудачные выражения несколько не умаляют значимость этой большой работы.

Заключение

Диссертационная работа Камчибековой Ч. на тему «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи – разработку и изучение фармакологических свойств нового химического соединения с противоопухолевым действием.

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

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости диссертационная работа Камчибековой Ч. соответствует требованиям ВАК Кыргызской Республики, предъявляемым к докторским диссертациям п. 9 раздела 2 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» от 22 августа 2012 г. № 578, а её автор достоин искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Диссертационная работа Камчибековой Ч. 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 обсуждалась на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 13 от « » 20 мая 2019 г.).

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,
профессор

Зиганшин Айрат Усманович

Профессор кафедры фармакология
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология



Заялотдинова Луиза Наильевна

420012, Россия,
Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Тел.: 8 (843)2360356
Адрес электронной почты:
auziganshin@gmail.com

Подпись проф. А.У. Зиганшин
проф. Л.И. Заялотдинова
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент О.Р. Радченко
«20» мая 2019г.