

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. Тилекеевой У.М. (14.03.06) и членов комиссии: д.м.н., проф. Анкудиновой С.А. (14.01.12) и д.б.н., доц. Махмудовой Ж.А. (03.01.04; 14.03.06), 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 и профилю диссертационного совета Д 03.17.558.

В работе проводится исследование по разработке, экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических, токсикологических и анатомо-морфологических свойств нового инновационного средства для лечения онкологических заболеваний.

Экспертная комиссия, констатирует, что в целом диссертационная работа Камчибековой Ч. имеет научную новизну, практическую ценность и все составляющие диссертационной работы. Однако члены экспертной комиссии отмечают наличие в диссертации недоработок принципиального характера:

1. Диссертационная работа не в полной мере отвечает паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и профилю диссертационного совета Д 03.17.558. В ходе экспертизы выявлено, что материал результатов собственных исследований диссертации включает более 50% материала по изучению влияния КДЗ на анатомо-морфологические свойства органов экспериментальных животных.
2. Список опубликованных работ включает 32 наименования, некоторые из них не соответствуют требованиям ВАК КР.

3. В работе имеются ряд цифровых данных, противоречащих как, друг другу, так и их смысловому содержанию.

4. По препарату сравнения: циклофосфамид хорошо и давно изученный лекарственный препарат относится к группе высокотоксичных противобластомных лекарственных средств, при этом в диссертации говорится о его низкой токсичности.

5. Приложение содержит 3 таблицы, где из них на 13 страницах приведены данные фармацевтических параметров КДЗ, что также не соответствует паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Цель исследования - поиск, научное обоснование, разработка противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1 (гликозил-НММ-1, КДЗ), изучение физико-химических, токсикологических характеристик, анатомо-морфологических свойств, специфической противоопухолевой активности (ПОА), фармакологических свойств и способа лечения Асцитной опухоли Эрлиха (АОЭ) (диплоидный вариант) на животных-опухоленосителях:

Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Определить физико-химические и аналитические свойства субстанции КДЗ.
2. Изучить острую и хроническую токсичность КДЗ на экспериментальных животных в сопоставлении с препаратом сравнения – циклофосфамидом.
3. Исследовать анатомо-морфологические свойства внутренних органов животных при острой и хронической токсичности под влиянием КДЗ в сопоставлении с циклофосфамидом.
4. Выявить специфическую противоопухолевую активность (ПОА) КДЗ на животных-опухоленосителях с Асцитной опухолью Эрлиха (АОЭ) (диплоидный вариант) и провести морфологические исследования внутренних органов в сравнении с циклофосфамидом.
5. Исследовать фармакологические свойства КДЗ (местно-раздражающее, аллергогенное, влияние её на иммунную систему, фармакокинетику, кумулятивные, канцерогенные, эмбриотоксические и тератогенные) и изучить морфологию внутренних органов в сопоставлении с препаратом сравнения.
6. Изучить способ лечения АОЭ (диплоидный вариант) с КДЗ на животных-опухоленосителях в сравнении с циклофосфамидом.

Экспертная комиссия внесла следующие замечания и рекомендации:

1. Привести в соответствие паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, соотношение удельного веса результатов собственных исследований по фармакологии и гистоморфологии.
2. Цель исследования и задачи должны быть абсолютно идентично сформулированы в диссертации и автореферате.
3. Выделить в отдельную главу материал по разработке и описанию физико-химических свойств субстанции КДЗ.
4. Расширить разделы по изучению фармакологических свойств КДЗ возможно, за счет переноса, описания и анализа данных таблиц из приложения.
5. Целесообразно результаты исследования по циклофосфамиду излагать в сравнении с КДЗ, как отображено в задачах, что значительно укрепит научную новизну работы.
6. Внести изменения в структуру диссертации, в частности, изложить результаты гистоморфологического изучения органов животных, последовательно в соответствующих разделах по описанию острой и хронической токсичности КДЗ.
7. Конкретизировать методологию расчета доз КДЗ и дозу МПД КДЗ и циклофосфамида.
8. Вывод 4 содержит информацию о признаках повреждения опухолевой ткани, но в диссертации не представлены данные подтверждающие это.
9. Провести тщательную ревизию списка опубликованных работ.
10. Согласно положению ВАК КР, внести в соответствующие разделы диссертации ссылки на все собственные публикации автора.
11. В описании результатов исследования нередко отсутствуют цифровые данные и их достоверность, имеются противоречия. Следует описать полученные результаты более подробно, детализируя по каждой изученной дозе КДЗ, представив цифровые данные и их достоверность.
12. При анализе результатов, полученных на экспериментальной модели двух вариантов АОЭ, провести оценку эффективности противоопухолевой активности КДЗ в соответствии с прямыми показателями.
13. Изъять из диссертации приложение.
14. Устранить все технические недоработки согласно требованию ВАК КР (оформление таблиц, рисунков и микрофотографий).

Объект исследования – синтетическое инновационное соединение с противоопухолевой активностью - гликозил-нитрозометилмочевина-1 (КДЗ), представитель производных нитрозометилмочевины.

Предмет исследования – разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата КДЗ. гликозил-нитрозометилмочевина-1.

Материал и методы исследования. Эксперименты проводились на белых беспородных мышах, крысах, морских свинках и кроликах обоего пола. КДЗ вводилась внутрибрюшинно (в/б), внутривенно (в/в), наружно.

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

Специфическая ПОА КДЗ изучена в соответствии с «Методическими рекомендациями по доклиническому изучению специфической активности фармакологических веществ» ФК МЗ РФ (М., 2005), канцерогенные свойства согласно «Методическому письму по исследованию бластомогенных (канцерогенных) свойств различных веществ в опытах на животных». Тестирование нового способа лечения КДЗ проводилось на экспериментальной модели асцитной и подкожной формах асцитной опухоли Эрлиха (диплоидный вариант) согласно рекомендациям по первичному отбору противоопухолевых препаратов».

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

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

2. Актуальность темы диссертации определяется все возрастающей потребностью в расширении арсенала противбластомных 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 НММ - КДЗ, обладающего ПО свойствами и хорошей терапевтической широтой относится к перспективным направлениям.

На основании выше изложенного, можно заключить, что научное исследование, предпринятое соискателем, 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 об известной группе противоопухолевых производных нитрозоалкилмочевины. Вместе с тем, отсутствуют данные об аналогичной ситуации в Кыргызской Республике (Гл. 1).

Результат 2. Установлено, что КДЗ является водорастворимым, биологически активным веществом, хорошо проникающим через гематоэнцефалический барьер, клеточные мембраны, по физико-химическим свойствам соответствует техническим нормативам для сухих лекарственных форм, предназначенных для парентерального введения (Гл. 3). Определены ЛД₅₀ КДЗ при однократном в/б и в/в введениях животным и соответственно равняется 1950мг/кг и 717мг/кг. Оригинальное соединение малотоксично, по степени токсичности относится к IV классу. В хроническом эксперименте КДЗ не влияет на массу, температуру тела, обмен веществ, функции и морфологические характеристики основных органов и систем лабораторных животных (Гл. 3).

7. Результат 3. Результаты морфологического изучения токсического действия КДЗ показали, что изученное инновационное средство не вызывает патологических изменений в органах и тканях животных. Глава по изучению анатомо-морфологических свойств внутренних органов животных при острой и хронической токсичности под влиянием КДЗ в сопоставлении с циклофосфамидом занимает значительный объем диссертации, что в итоге делает уязвимой работу на соответствие паспорту специальности.

Результат 4. Противоопухолевый эффект КДЗ при асцитном варианте АОЭ проявляется в: уменьшении массы опухоли и повышении ПОА до 93 %. При подкожном типе АОЭ, введение КДЗ ведет к практически полному

исчезновению опухоли, удлинению продолжительности жизни животных до 175 дней и возрастанию до 97% показателя торможения роста опухоли. Специфическая ПОА является, основополагающей в данной работе, исходя из этого необходимо представить результаты по всем изученным дозам. Перевитая АОЭ менее чувствительна к циклофосфамиду (Гл. 5).

Результат 5. КДЗ не оказывает местно-раздражающего, аллергенного, кожно-резорбтивного действия; не изменяет морфологическую структуру тканей и органов не влияет на иммунитет животных, не вызывает кумулирующего, канцерогенного, эмбриотоксического и тератогенного эффектов.

Фармакокинетические параметры КДЗ близки к таковым производным НАМ (Гл. 6).

Результат 6. При лечении запатентованным способом 2 вариантов АОЭ КДЗ уменьшает объем опухоли, статистически значимо увеличивает торможение роста опухоли при асцитном варианте. При подкожном варианте АОЭ достоверно уменьшает размер опухоли, увеличивает среднюю продолжительность жизни и удлиняет продолжительность жизни. Также указано, что КДЗ тормозит рост опухоли, повреждает опухолевую ткань, вызывает гибель и лизис клеток, но в диссертации эти данные не приводятся, их описание и гистоморфологическое подтверждение отсутствует (Гл. 7).

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

Новые научные результаты, полученные диссертантом, не всегда подтверждаются данными статистической обработки. Они имеют существенное значение для любого вида научно-исследовательской работы, в частности экспериментальной и клинической фармакологии. 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 противоопухолевых производных нитрозоалкилмочевины. Результат достоверен, так как получен в результате глубокого анализа существующих научных данных мировой литературы. Замечание выше (Гл. 1).

Результат 2. КДЗ – водорастворимое, хорошо проникающее через ГЭБ новое соединение. Острая и хроническая токсичность определена при

использовании достаточного количества доз, изучено анатомо-морфологическое состояние внутренних органов, Полученные результаты подтверждены экспериментальными данными, но не всегда достоверны, т.к. количество животных в группе, не соответствуют общепринятым требованиям.

Результат 3. Противоопухолевая активность установлена для всех использованных доз КДЗ отвечает основным требованиям, предъявляемым для отбора противоопухолевых препаратов. Полученные результаты подтверждены экспериментальными данными, но имеются замечания, указанное выше.

Результат 4. Неспецифические фармакологические свойства изучены на животных в сравнении с циклофосфамидом. КДЗ 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 КДЗ сходны с таковыми характеристиками других производных нитрозоалкилмочевины. Результаты подтверждены экспериментальными данными.

Результат 5. Результатом выполненной научной работы является разработка способа лечения асцитной опухоли Эрлиха. 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

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

Результат 2 - новый, впервые изучены физико-химические свойства водорастворимого оригинального соединения КДЗ, хорошо проникающего через ГЭБ и клеточную мембрану.

Результат 3 - новый, впервые изучены острая и хроническая токсичность, гистоморфологическая структура органов и тканей КДЗ.

Результат 4 - новый, впервые изучены противоопухолевые свойства КДЗ, отвечающие требованиям к скринингу противобластных средств.

Результат 5 - новый, впервые изучены: спектр неспецифической фармакологической активности и токсикологические характеристики нового оригинального вещества - КДЗ.

Результат 6 - новый, на основе которого разработан новый способ лечения асцитного и подкожного варианта диплоидного варианта 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 противоопухолевого средства.

По результатам работы запатентован новый способ лечения экспериментально-моделируемой асцитной опухоли Эрлиха. Патент Кыргызской Республики 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:

Содержание диссертации Камчибековой Ч. отражено в следующих публикациях автора:

1. Технология производства и аналитический контроль препарата АДЭКО / [Ж.А. Джаманбаев, З.А. Джаманбаева, В.А. Афанасьев и др.] // Прир. сырье. Физиол. актив.соед.: сб. науч. тр. - ИХХТ НАН КР. Бишкек, Илим, 1996. - Ч. 3.- с. 59-61.
2. Production technology and analitikal control of preparation ADEKO / J. A. Djamanbaev, Z. A. Djamanbaeva, V. A. Afanasiev et al.] // Abstr. collect. of transact. Nat. Academy of scien.of Kyrgyz Repub. Inst. of chem. and chemic. technol.: Abstr. - Bichkek, Ilim, 1997. - p. 40.
3. УФ-спектры поглощения гликозилнитрозометилмочевин / Ж.А. Джаманбаев, З.А. Джаманбаева, Ч.К. Камчибекова и др. // Орг. синт. и выдел.орган. вещ. из прир. сырья. Устан. строен.иоцен. реакц. спос. получ. соед.: сб. науч. тр. - ИХХТ НАН КР.- Бишкек. Илим.- 1998. - Ч. 3. - с. 24-26.
4. Медико-фармакологические предпосылки создания новых противоопухолевых. препаратов класса нитрозоалкилмочевин / [Ж.А. Джаманбаев, А.З. Зурдинов, Р.А. Абдылдаев и др.] // Центр.-Азиат. мед. журн. - 1999. - Т. 5. - № 6. - с. 422-424.
5. **Камчибекова Ч.К.** Сравнительное изучение острой токсичности гликозил-семикарбазид-нитрофурфуролов / Ч.К. 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.К.** Экологическая роль N-гликозидов в разработке противоопухолевых препаратов / Ч.К. Камчибекова, З.Б. Бузурманкулова, Л. И. Атарская // Вестн. КГУ им. И. Арабаева. Матер.межд. науч. конф. «Экол. безоп. горных стран и новыеинформ. 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.К.** Изучение нейродинамической активности гликозил-НММ-1 на подопытных животных / Ч.К. 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.К.** Определение биологической активности соединения гидразин-4 (N-β-D-ксилопиранозил) семикарбазида в опытах на разных животных / Ч.К. 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. Экспериментальное изучение противоопухолевой активности соединения гликозил-НММ-1 / [Ч.К.Камчибекова, Л.И. Атарская, А.З. Зурдинов и др.] // Актуальные вопросы современной гистопатологии, посв. 80-лет. со дня рожд. Засл. деят. организ. Здравоохр. КРАкылбекова К.М. (ноябрь): сб. науч. тр. - МЗ КР, КГМА, Бишкек, 2003. - с. 29-34.

10. Количественное определение соединения гликозил-НММ-1 / [Ч.К. 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. УФ-спектры поглощения соединения гликозил-НММ-1 / [Ч.К. Камчибекова, Ж.А. Джаманбаев, А.З. Зурдинов и др.] // Матер.съезда фармац. КР, посв. 2200-лет. Кырг. госуд. МЗ КР, ДЛО и МТ. Бишкек, 2003. - с. 159-162.

12. О влиянии соединения гликозил-НММ-1 на местно-тканевую реакцию подопытных животных / [Ч.К. Камчибекова, Ж.А. Джаманбаев, А.З. Зурдинов и др.] // Вестн. КГУ им. И. Арабаева. Матер.межд. науч. конф. «Совр. пробл. геохим. экол. и сохр. биоразн.», посв. 2200-лет. Кырг. госуд. (9-10 октябрь), МОН КР, Инст. экол. и природопольз. при КГУ им. И. Арабаева. Бишкек, 2003. - В. 3. - с. 33-36.

13. Изучение противоопухолевой активности соединения - гликозил-НММ-1 (доклад, стендовые материалы) / [Ч.К. Камчибекова, А.З. Зурдинов, Ж.А. Джаманбаев и др.] // Матер. II съезда Росс. Науч. Общ.фармакол. РФ (21-25 апреля). Фунд. пробл. фармакол.». - Москва, 2003.

14. **Камчибекова Ч. К.** Медико-фармакологические основы разработки и методов синтеза углеводных производных нитрозомочевины (доклад, слайды) / Ч.К. Камчибекова, А.З. Зурдинов, Ж.А. Джаманбаев // Матер.конф., посв. 10-лет. образов. мед. фак. КРСУ. Физиол., морф.ипатол. человека и животн. в клим.-геогр. условиях Кыргызст. КРСУ. Бишкек, 2004. - В. 4. - с. 64-69.

- 15. Камчибекова Ч.К.** Разработка методов синтеза эффективных противоопухолевых препаратов / Ч.К. Камчибекова // Вестник ОГУ. Экспериментальная биология и медицина. Оренбург, 2005. - № 12. - с. 76-80.
16. Pharmacological premises of the creation of a new antitumoral preparations of the class of nitrozoalkylurea (article) / [J. A. Djamanbaev, Ch. K. Kamchibekova, J. A. Abdurashitova et al.] // J. Oxidation Communications. *Bulgarian-English Academic Publishing House*; 2008. - V. 31. - № 4. - p. 891-894.
- 17. Камчибекова Ч.К.** Медико-фармакологические предпосылки разработки противоопухолевой субстанции КДЗ / Ч.К. Камчибекова, А.З. Зурдинов // Фармация Казахстана. МЗ РК. РГП "НЦЭЛС, ИМН и МТ". Алматы, 2008. - № 6 (85). - с. 30-32.
18. Патент КР на изобретение. № 1129. Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха / [Ч.К. Камчибекова, Ж.А. Джаманбаев, А.З. Зурдинов и др.]. - Бишкек, КП КР, 2008.
19. Способ лечения асцитной опухоли Эрлиха / [Ч.К. Камчибекова, Ж.А. Джаманбаев, А.З. Зурдинов и др.] // Журн. интелл. собств. Офиц. бюлл. КП КР. Бишкек, 2009. - № 1. - с. 6-7.
20. Pharmacological premises of the creation of a new antitumor preparations of the class of nitrozoalkylurea / [J. A. Djamanbaev, Ch. K. Kamchibekova, J. A. Abdrashitova et al.] // Handbook of Chemistry, Biochemistry and Biology: Progress. in monomers, oligomers, polymers, composites and nanocomposites. Nova science Publishers, Inc. USA, New York, 2009. - p. 361-364.
21. Pharmacological premises of the creation of a new antitumor preparations of the class of nitrozoalkylurea / [J. A. Djamanbaev, Ch. K. Kamchibekova, J. A. Abdrashitova et al.] // Handbook of Chemistry, Biochemistry & Biology: New Frontiers. Nova Science Publishers, Inc. USA, New York, 2010, 10, p. 91-95.
- 22. Камчибекова Ч.К.** Создание лекарственных средств «Карагай» и «КДЗ» из природных и синтетических сырьевых источников / Ч.К. 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. ИЦФНАНКР. - Бишкек, Илим, 2010. - с. 61-64.
23. Pharmacological premises of the creation of new antitumor preparations of the class of nitrosoalkylurea / [J. A. Djamanbaev, Ch. K. 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.

24. **KamchibekovaCh.K.**, Creation of medical products of Karagai and KDZ from natural and synthetic raw sources, and their pharmacological properties / Ch.K. Kamchibekova // Изв. НАН КР. Бишкек, Илим, 2012. - № 4. - p. 106-108.
25. **KamchibekovaCh.K.**, Development of methods of synthesis and study of antitumor activity of the substance Glycosil-NMM-1 / Ch.K. Kamchibekova // Изв. НАН КР. Бишкек, Илим, 2013. - № 1. - с. 56-60.
26. Разработка противоопухолевых лекарственных субстанций путем синтеза и из растительных сырьевых ресурсов / [Ч.К. Камчибекова, С.С. Кенжебаев, А.З. Зурдинов и др.] // Матер. науч.-практ. конф. молод. учен. Кырг. "Старт в больш. науку" (5-6 нояб.), Центр науч.-образов. прогр. НАН КР: Бишкек, Илим, 2013. - с. 12.
27. **Камчибекова Ч.К.** К фармакологии новой противоопухолевой субстанции из производных нитрозоалкилмочевин/ Ч.К. Камчибекова // Моногр. - Бишкек, Махprint, 2014. - 110 с.
28. **Камчибекова Ч.К.** Изучение физико-химических и аналитических свойств субстанции КДЗ / Ч.К. Камчибекова // Universe: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 4 (26). - 5 с.
29. **Камчибекова Ч.К.** Изучение острой токсичности субстанции КДЗ в сравнении с циклофосфамидом / Ч.К. Камчибекова // Журн. Universe: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 4 (26). - 4 с.
30. **Камчибекова Ч.К.** Анатомо-морфологическое исследование внутренних органов и тканей экспериментальных животных при изучении острой токсичности субстанции КДЗ / Ч.К. Камчибекова // Журн. Universe: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 4 (26). - 4 с.
31. **Камчибекова Ч.К.** Морфологическое исследование внутренних органов и тканей животных под влиянием субстанции КДЗ в условиях хронической токсичности/ Ч.К. Камчибекова // Журн. Universe: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - 5(27). - 6 с.
32. **Камчибекова Ч. К.** Изучение некоторых показателей хронической токсичности субстанции КДЗ / Ч.К. Камчибекова // Universe: медицина и фармакология. - Москва, 2016. - № 7 (29). - 10 с.

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** – члена диссертационного совета

Д 03.17.558 - д.м.н., профессора Марию Токтогуловну Нанаеву (шифр научной специальности-14.03.06), которая имеет научные труды:

1. Формуляр основных лекарственных средств Кыргызской Республики. – Бишкек, 2011. – 676с. (соавт.: Зурдинов А.З., Тилекеева У.М. и др.).

2. О роли фармакоэкономики в оптимизации оказания медицинской помощи населению и обеспечении рационального использования лекарств // В сб матер. съезда фармацевтов Кыргызской Республики «Актуальные проблемы и перспективы развития фармации». – Бишкек, 2003. (соавт.: Зурдинов А.З., Сейталиева Ч.).

- **вторым официальным оппонентом** – д.м.н., профессора, академика Академии Наук Республики Казахстан, Рахимова Кайролла Дюсенбаевича, (специальность по автореферату - 14.03.06), который имеет труды, близкие к проблеме исследования:

1. Патент на изобретение № 28798 «Способ получения биологически активного вещества». 15.08.2014

2. Миелостимулирующая активность соединений БИВ-3, БИВ-30 и БИВ- 54 // Фармация Казахстана.- 2010.- №8.- С.45-46 (соавторы:Бактыбаева Л.К.).

3. Фармакология даристері: «Нурайпринт сервис», Алматы, 2009 ж.- 631б. (соавт.Темиргалиева Э.М.).

- **третьим официальным оппонентом**–д.м.н., профессора - Барчукова Валерия Гавриловича (шифр научной специальности-14.03.06), который имеет научные труды:

1. Патент на изобретение №2613305 «Фармацевтическая композиция на основе соединений палладия». Дата государственной регистрации в государственном реестре изобретений РФ 15.03.2017 г.

2. Влияние лекарственных препаратов медиаторного типа действия на психофизиологическое состояние человека при модельной операторской деятельности //Экспериментальная и клиническая фармакология.-2016.- том 79.-№2. -С.9-13

3. Оценка эффективности применения препаратов, обладающих антигипоксическими свойствами, в предоперационной подготовке больных //Военно-медицинский журнал.-2006.- №1.-С.55-59 (соавт.: Саленко Ю.А.)

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 КР принять к защите диссертацию 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 после устранения всех указанных в заключении замечаний.

Председатель экспертной комиссии,
д.м.н., профессор

У.М. Тилекеева

Члены экспертной комиссии:
д.м.н., профессор

С.А. Анкудинова

д.б.н., доцент

Ж.А. Махмудова



Подпись Тилекеевой У.М. заверяю
27.12.2017
зав. общим отделом
И.К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.К. АХУНБАЕВА