

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 исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки, и техники).

В настоящее время в связи с ростом онкологической заболеваемости в мире уделяют особое внимание созданию эффективных и безопасных ПО лекарственных средств. В последние годы наблюдается устойчивая тенденция роста населения к использованию противоопухолевых препаратов. В мировой статистике в высокоразвитых странах опухолевые заболевания кроветворной, лимфоидной тканей занимают одно из ведущих мест среди причин смертности населения, ежегодно умирают 7-8 млн. человек. По прогнозам ВОЗ с 2030 по 2050 гг. предстоит интенсивный рост онкологических заболеваний в мире, смертность составит от 13,1 до 16 млн. ежегодно.

Выявление рака на I-II стадии – редкий случай (не более 10-15 %), а выявляемость на III-V стадии рака намного возросла (80%), является инкурабельной и при этом большую часть больных занимают люди трудоспособного возраста. Несмотря на успехи использования фитопрепаратов, на всех стадиях рака используются в основном синтетические противоопухолевые препараты. Особый интерес представляют противоопухолевые лекарственные средства обладающие малой токсичностью, близкие к естественным метаболитам организма, хорошей растворимостью, выраженной специфической противоопухолевой активностью, широким спектром терапевтического действия, избирательными свойствами,

1



1

проникающей способностью через ГЭБ, удлиняющие продолжительность жизни, не вызывающие побочных явлений (гематотоксичность, иммунотоксичность, нейротоксичность, изменения в эндокринной системе и т.д.).

Среди перспективных противоопухолевых 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 нитрозометилмочевины являются высокоэффективными лечебными препаратами и современная ХТ ряда опухолей немыслима без их использования (например, ломустина и кармустина при лимфомах и миеломах). Но токсичность нитрозомочевины ограничивает спектр показаний и область использования таких препаратов. В связи с этими обстоятельствами поиск новых субстанций с потенциалом противоопухолевой активности, и с приемлемым уровнем токсичности в химической группе производных нитрозометилмочевины 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 нитрозометилмочевины и в результате получена субстанция гликозил-нитрозометилмочевина (гликозил-НММ-1).

В состав субстанции гликозил-НММ-1 входят компоненты, которые широко используются в фармацевтической практике. Способ получения субстанции состоит из реакции взаимодействия моносахаридов с

алкилмочевинами в условиях нуклеофильного катализа с добавлением ариламинов и нитрозирования N-алкил-гликозилмочевин. Гликозил-НММ-1 можно получить простым методом синтеза, которая по нормативам соответствует Государственной Фармакопее XI изд.

В настоящее время решение вопроса разработки нового эффективного и безопасного противоопухолевого лекарственного средства, касающегося механизма действия, фармакокинетики, фармакодинамики, оптимальных доз с приемлемым уровнем токсичности в химической группе производных нитрозометилмочевины, обладающие с выраженным потенциалом противоопухолевой активности для химиотерапии злокачественных новообразований имеет важное значение.

В связи с этим диссертационная работа Камчибековой Ч., посвященная изучению физико-химических свойств, токсикологическому изучению, специфической противоопухолевой активности, фармакологическому изучению, способа лечения с субстанцией гликозил-НММ-1 животных-опухоленосителей, разработке нового противоопухолевого лекарственного препарата на основе с низким потенциалом токсичности из группы производных нитрозометилмочевины для расширения номенклатуры противоопухолевых средств представляет собой актуальность для экспериментальной фармакологии и токсикологии.

Диссертационная работа Камчибековой Ч. выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ, проводимых в Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Института химии и фитотехнологий НАН КР и МОН КР по теме НИР «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» (№ государственной регистрации № 0005351).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Камчибековой Ч. является завершенным научным трудом, при выполнении которого автором работы были получены

новые научные результаты, представляющие актуальность для экспериментальной фармакологии и токсикологии. В работе представлены результаты анализа противоопухолевых средств в Кыргызской Республике, обоснована актуальность разработки и изучения противоопухолевых субстанций, полученных методом синтеза, которые широко используются в фармацевтической практике.

Впервые изучен состав, способ получения и физико-химические свойства, установлены параметры неспецифической и специфической токсичности, исследована фармакокинетика субстанции гликозил-НММ-1.

Впервые проведены исследования по изучению фармако-токсикологических свойств: изучены острая и хроническая токсичность, специфическая противоопухолевая активность, фармакологические свойства (местнораздражающее, алергогенное, влияние на иммунную систему, канцерогенное, кумулятивные, мутагенные, эмбриотоксическое и тератогенное), и способ лечения Асцитной опухоли Эрлиха (диплоидный вариант) у животных - опухоленосителей.

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.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование, включающее анализ актуальности проблемы; описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований с достаточным количеством иллюстративного материала, а также выводы и практические рекомендации.

Все главы диссертационной работы взаимно связаны между собой,

экспериментальные исследования выполнены последовательно, логически взаимно дополняют друг друга. Выводы и рекомендации логически вытекают из полученных результатов, аргументировано обоснованы достаточно большим количеством экспериментальных данных.

В работе использованы физико-химические, токсикологические, специфические противоопухолевые, фармакологические, фармакокинетические, способы лечения с субстанцией гликозил-НММ-1 Асцитной опухоли Эрлиха (диплоидный вариант) у животных-опухоленосителей, статистические методы исследований использованием современного оборудования и приборов, в связи с чем достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Практическая значимость работы

Диссертационная работа Камчибековой Ч. представляет для экспериментальной фармакологии и токсикологии существенную значимость. В результате проведенных научных исследований для экспериментальной фармакологии и токсикологии представляют интерес физико-химические, токсикологические, специфические противоопухолевые, фармакологические, фармакокинетические, способы применения субстанции гликозил-НММ-1 при Асцитной опухоли Эрлиха (диплоидный вариант) у животных-опухоленосителей.

По результатам исследований разработана новая противоопухолевая лекарственная субстанция гликозил-НММ-1.

Результаты научных и экспериментальных исследований по разработке новой противоопухолевой лекарственной субстанции гликозил-НММ-1 могут расширить номенклатуру противоопухолевых препаратов, предназначенных для парентерального введения в виде инъекций.

Оценка внутреннего единства полученных результатов

Научная работа Камчибековой Ч. «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» является завершенным научным трудом, логически

последовательным по своей структуре и содержанию. Все разделы диссертационной работы подчинены главной цели исследования и выполнены в последовательной взаимосвязи. Экспериментальные исследования выполнены в логической последовательности: от физико-химических, токсикологических свойств до проведения доклинических испытаний по разработке новой противоопухолевой субстанции: специфической противоопухолевой активности, фармакологических свойств, фармакокинетики, способа лечения Асцитной опухоли Эрлиха (диплоидный вариант) у животных – опухоленосителей.

Таким образом, диссертационная работа Камчибековой Ч. обладает последовательностью выполнения научных исследований, логической взаимосвязью и отличается внутренним единством.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования» и 5 глав собственных экспериментальных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 359 использованных библиографических источников, из них 226 отечественных и стран ближнего зарубежья и 133 - дальнего зарубежья; и приложения.

Диссертационная работа изложена на 297 страницах текста, выполненного на компьютере шрифтом Times New Roman 14 через 1,5 межстрочных интервала, иллюстрирована 9 таблицами, 127 рисунками.

Соответствие диссертации специальности

С учетом постановки цели, перечня задач, методических приемов исследования, а также представленных результатов, диссертация Камчибековой Ч. «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1», полностью соответствует паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов и выводов диссертации

Основные результаты диссертационной работы Камчибековой Ч. «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1», отражены в 28 статьях, опубликованных в научных журналах, рекомендованных ВАК КР и Патенте на изобретение Кыргызской Республики.

Основные научные положения, результаты и выводы рецензируемой диссертации достаточно полно отражены в опубликованных научных трудах.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы Камчибековой Ч., его структура выдержана в соответствии с требованиями ВАК КР.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Рецензируемая диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК КР к докторским диссертациям на высоком научном уровне. Результаты научных исследований грамотно изложены, обработаны, проанализированы, иллюстрированы таблицами и рисунками.

Существенных недостатков по содержанию, изложению материала, оформлению диссертации и автореферата не имеется, но отмечены следующие замечания и пожелания.

1. Имеется ряд грамматических и стилистических ошибок.
2. Имеются методические недоработки:
 - уточнить, что означают группы с I по VIII, какие группы контроля в каждом случае и чему посвящены серии экспериментов I, II, III - в главах 4, 5, 6;
 - требуются уточнения на рисунках 4.5.- 4.8., 4.13 - 4.15., 5.16.;
 - следует указать на рисунках, какие именно показатели достоверно отличаются от контрольной группы в 4, 5, 6, 7 главах;

В целом, складывается впечатление, что материал лучше было излагать по главам исследований в таблицах с указанием с I по VIII группы,

контрольных групп, группы гликозил-НММ-1 и его дозировок, группы сравнения с циклофосфамидом и его дозировок, серий экспериментов и показателя достоверности $P < 0,05$, а также указанием достоверности между контрольными и группами сравнения. Тем более, что представленный материал большой и проводится сравнение исследуемого препарата с контрольной группой без вмешательства, с контрольной группой с вмешательством, с группами разных дозировок гликозил-НММ-1 и с группой циклофосфамида в разных дозировках.

Однако данные замечания не снижают достоинства диссертационной работы, вполне исправимы и должны быть приняты в качестве пожелания.

В ходе рецензирования работы возникли следующие вопросы:

1. Каковы данные по распространенности онкологических заболеваний в Кыргызской Республике? Какая наиболее часто встречающаяся онкопатология в Кыргызской Республике? В литературном обзоре имеется лишь небольшая ссылка.
2. В актуальности темы Вы пишете, что в Кыргызской Республике, как и в России и во всем мире ведется разработка новых препаратов, в частности, производных НММ-1. Не могли бы Вы отметить, какие исследования проводились до Вас по производным нитрозометилмочевины в Кыргызской Республике?
3. Используются ли в настоящее время производные нитрозометилмочевины в схемах химиотерапии, и при каких онкологических заболеваниях в Кыргызской Республике?
4. Как Вы считаете, при какой онкологической патологии можно рекомендовать использование в будущем в клинических испытаниях лекарственной субстанции гликозил-НММ-1?

Заключение

Диссертационная работа Камчибековой Ч. «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1» является завершенным, самостоятельно выполненным квалификационным научным трудом.

Совокупность полученных автором диссертации результатов, теоретические положения, выводы и практические рекомендации направлены на решение актуальной и важной научной проблемы - разработки и изучения субстанций синтетического происхождения, что имеет большое научное, прикладное и социальное значение.

Диссертационная работа Камчибековой Ч. «Разработка нового противоопухолевого лекарственного препарата гликозил-нитрозометилмочевина-1», полностью соответствует паспорту специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости, содержанию и объему публикаций диссертационная работа Камчибековой Ч. соответствует всем требованиям раздела II, пункта 9, 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 по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент,
и.о. профессора кафедры семейной медицины
додипломного обучения
КГМА им. И.К. Ахунбаева,
доктор медицинских наук**



Давлеталиева Н.Е.

9

Подпись *Давлеталиева Н.Е.* заверено
21.05.2019
Зав. общим отделом
[Signature]

9