ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу

Абековой Асимы Оспановны на тему «Изучение противоопухолевой активности координационного соединения иода для разработки новых лекарственных средств», предоставленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D070100 – Биотехнология»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: **1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);** 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	Диссертационная работа Абековой Асимы Оспановны выполнена в рамках научно-технических программ «Разработка новых противоинфекционных препаратов на 2015–2017 гг.» (шифр НТП О.0671, № государственной регистрации 0115РК00390) и «Разработка новых противоинфекционных препаратов на 2018–2020 гг.» (шифр НТП О.0777, № государственной регистрации 0118РК00003), реализованных АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» в рамках программно-целевого финансирования Министерства по инвестициям и развитию Республики Казахстан. Тематика работы связана с разработкой и исследованием нового координационного соединения иода КС-144 как перспективной лекарственной субстанции с противоопухолевой активностью.
2.	Важность для науки	Работа **вносит**/не вносит существенный вклад в науку, а **ее важность хорошо раскрыта**/не раскрыта.	Работа вносит существенный вклад в область биотехнологии и технологии фармацевтического производства, поскольку объединяет разработку способа получения координационного соединения иода КС-144, оценку воспроизводимости

			экспериментальных серий, установление физико-химических и фармацевтических показателей качества и исследование стабильности с последующей биологической оценкой. Практически значимым результатом является формирование технологической схемы получения субстанции и подходов к ее стандартизации, создающих основу для дальнейшей разработки лекарственной формы и масштабирования процесса. Особую научную значимость имеют результаты биологического блока исследования, в котором установлена противоопухолевая активность КС-144 и получены данные, характеризующие возможные молекулярно-клеточные механизмы его действия, включая влияние на митохондриальный мембранный потенциал, окислительный стресс, апоптоз и клеточный цикл.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: **1) высокий;** 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Уровень самостоятельности соискателя оценивается как высокий. Автором проведены сбор и анализ литературных данных, экспериментальные исследования фармакологических и биологических свойств КС-144, включая оценку противоопухолевой активности, комбинированного действия с противоопухолевыми препаратами, механизмов действия и показателей безопасности. Автор выполнил статистическую обработку, анализ и

			интерпретацию результатов, подготовил публикации и оформил рукопись диссертации.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: **1) обоснована;** 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность диссертации обоснована необходимостью поиска новых биологически активных соединений и создания технологически воспроизводимых фармацевтических субстанций, пригодных для последующей разработки лекарственных средств. В работе КС-144 рассматривается не только с позиции противоопухолевой активности, но и как объект фармацевтической разработки: исследованы получение, физико-химические характеристики, стабильность, показатели качества и воспроизводимость серий.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: **1) отражает;** 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертации полностью отражает заявленную тему. Исследование последовательно охватывает разработку и получение КС-144, его физико-химические и фармацевтические свойства, биологическую активность на опухолевых клеточных линиях, комбинированное действие с цитостатиками, молекулярно-клеточные механизмы, генотоксичность, острую токсичность и предварительную эффективность *in vivo*.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: **1) соответствуют;** 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель и задачи соответствуют теме диссертации. Целью являлась разработка, изучение физико-химических свойств, биологической активности и оценка противоопухолевого потенциала комплекса дилитий(I) (1→4)-L-D-полиглюкопиран трииодид хлорид, полипептид. Поставленные задачи охватывали разработку и характеристику

			соединения, изучение его активности и комбинированного действия, механизмов противоопухолевого эффекта, генотоксичности и эффективности *in vivo*. Все поставленные задачи выполнены.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: **<u>1) полностью взаимосвязаны;</u>** 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны. Исследование последовательно включает научное обоснование состава КС-144, разработку технологической схемы его получения, характеристику экспериментальных серий и стабильности, затем оценку биологической активности и безопасности. Такая последовательность позволяет проследить связь между технологией получения субстанции, ее качественными характеристиками и фармакологическими свойствами.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: **<u>1) критический анализ есть;</u>** 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	Предложенные автором решения аргументированы и сопоставлены с литературными данными. С технологической точки зрения значимыми являются выбор состава КС-144, определение основных стадий синтеза, стабилизации, очистки, высушивания и контроля готовой субстанции, а также получение трех экспериментальных серий. Вместе с тем разработанная схема пока относится к лабораторно-экспериментальному уровню и требует дальнейшей валидации критических параметров процесса при масштабировании.

5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? **1) полностью новые;** 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Научные результаты и положения являются новыми. В работе комплексно охарактеризовано координационное соединение иода КС-144 как перспективная фармацевтическая субстанция: разработана технологическая схема получения, определены физико-химические и фармацевтические характеристики, исследована стабильность в течение 12 месяцев, показана воспроизводимость характеристик трех экспериментальных серий. Биологическая часть дополняет технологическую разработку данными о противоопухолевой активности, безопасности и перспективах комбинированного применения.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? **1) полностью новые;** 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации являются новыми и основаны на собственных экспериментальных данных. Существенная часть выводов относится к получению и характеристике КС-144 как фармацевтической субстанции: установлены состав и основные показатели качества, подтверждена воспроизводимость трех экспериментальных серий и стабильность при 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5% в течение 12 месяцев. Биологические результаты обосновывают целесообразность дальнейшей фармацевтической и доклинической разработки.

		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	Технологические решения являются новыми и в целом обоснованными. Разработана последовательность стадий получения КС-144, включающая подготовку компонентов, синтез, стабилизацию реакционной смеси, очистку и выделение субстанции, высушивание, измельчение, фасовку и контроль готового продукта. Получены три экспериментальные серии с воспроизводимыми характеристиками, определены показатели качества и проведено 12-месячное исследование стабильности. Результаты внедрены в практическую деятельность опытного производства АО «НЦПП», соединение защищено патентом РК №35927. Вместе с тем для промышленного трансфера потребуется последующая валидация процесса и уточнение критических параметров качества.
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	

6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы **основаны**/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Основные выводы в целом основаны на достаточном объеме экспериментальных данных. Наиболее убедительно обоснованы результаты, касающиеся получения КС-144, воспроизводимости характеристик трех экспериментальных серий, физико-химических показателей и 12-месячной стабильности, а также противоопухолевой активности и экспериментально исследованных молекулярно-клеточных механизмов действия КС-144. Вместе с тем данные следует рассматривать как основу для дальнейшей фармацевтической разработки: промышленная воспроизводимость процесса, расширенная спецификация качества и срок годности требуют дополнительного подтверждения.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? **1) доказано;** 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; **2) нет;**	Предлагаемые к защите положения основаны на результатах собственных экспериментальных исследований и в совокупности характеризуют разработку, свойства, противоопухолевую активность, механизмы действия и безопасность КС-144. По каждому положению оценка приведена ниже. 1. Разработано и получено новое координационное соединение иода с полипептидами и декстрином КС-144. Установлены его основные физико-химические свойства и спектральные характеристики; полученные данные согласуются с

		3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? **1) да;** 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; **3) широкий;** 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? **1) да;** 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	присутствием иодидных, трииодидных и полииодидных форм и их стабилизацией полисахаридно-пептидной матрицей; положение доказано, нетривиально, является новым, имеет широкий потенциал применения и отражено в публикациях/патенте. 2. Субстанция КС-144 представляет собой порошок коричнево-фиолетового цвета с запахом иода, хорошо растворима в воде, сохраняет стабильность при температуре 25 ± 2°C и влажности 60 ± 5% в течение 12 месяцев и может быть использована для разработки новых фармацевтических форм; положение доказано, нетривиально, новое, уровень применения широкий, результаты опубликованы. 3. Показано, что клетки мезотелиомы P31 и P31res1.2 были более чувствительны к КС-144 ($ЦТК_{50}$ 0,306 и 0,465 мг/мл, соответственно), чем нормальные мезотелиальные клетки МеТ-5А ($ЦТК_{50}$ 1,30 мг/мл). Это указывает на умеренную селективность КС-144 в отношении опухолевых мезотелиальных клеток; положение доказано, нетривиально, является новым, имеет широкий потенциал применения и отражено в публикациях/патенте. 4. Установлено, что КС-144 проявляет потенцирующее действие при комбинации с цисплатином и доксорубицином на опухолевых клеточных линиях. Синергический эффект КС-144 и доксорубицина показан на линии клеток К562, а также на клетках мезотелиомы P31 и P31res1.2 с цисплатином. Отсутствие

			антагонизма подтверждает безопасность совместного применения КС-144 с изученными препаратами. Клоногенный анализ подтвердил отсутствие развития резистентности и возможность длительно подавлять пролиферативный потенциал опухолевых клеток; положение доказано, нетривиально, является новым, имеет широкий потенциал применения и отражено в публикациях/патенте. 5. Показано, что противораковая активность КС-144 в диапазоне концентраций 0,125 - 0,25 мг/мл обусловлена тремя возможными механизмами: за счет запуска потери митохондриального мембранного потенциала, увеличения продукции активных форм кислорода и апоптоза с остановкой клеточного цикла в пресинтетическом периоде интерфазы с переходом в G_0/G_1 фазу; положение доказано, нетривиально, новое, уровень применения широкий, и отражено в публикациях. 6. В батарее тестов *in vitro* на генотоксичность методом Эймса и в микроядреном анализе клеток мышиной лимфомы L5178Y TK+/- субстанция КС-144 не показала мутагенного потенциала; положение доказано, нетривиально, является новым, имеет широкий потенциал применения и отражено в публикациях. 7. По результатам изучения острой токсичности КС-144 на крысах при пероральном введении, установлено, что в условиях проведенного исследования средняя смертельная доза ($ЛД_{50}$)

			превышает 4000 мг/кг. ; положение доказано, нетривиально, является новым, имеет широкий потенциал применения и отражено в публикациях/патенте. 8. Комбинированное действие КС-144 при дозе 400 мг/кг и доксорубицина на модели аффинитетной карциномы яичников крыс увеличивает продолжительность жизни крыс на 64%; положение доказано, нетривиально, является новым, имеет широкий потенциал применения и отражено в публикациях/патенте.
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	Выбор методологии обоснован, методы исследования описаны достаточно подробно. Для характеристики КС-144 использованы физико-химические и спектроскопические методы, оценены фармацевтические показатели качества и стабильность, а воспроизводимость процесса изучена на трех экспериментальных сериях. Биологический блок включает современные клеточные, молекулярные, генотоксикологические и *in vivo* методы, что позволяет комплексно оценить перспективность разработанной субстанции.
	Достоверность источников и предоставляемой информации	**1) да;**	
		2) нет.	
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	Результаты получены с использованием современных методов исследования и обработки данных. Для фармацевтической характеристики КС-144 применялись УФ-видимая, ИК- и Раман-спектроскопия, капиллярный электрофорез и другие аналитические подходы; проведены
		1) да;	
		2) нет.	

			контроль показателей качества и исследование стабильности. Биологическая активность оценивалась современными клеточными и молекулярными методами, а статистическая обработка выполнялась с использованием специализированного программного обеспечения.
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):	Теоретические положения и выявленные закономерности в целом подтверждены экспериментально. Воспроизводимость основных характеристик КС-144 показана на трех экспериментальных сериях, стабильность оценена в течение 12 месяцев, биологическая активность исследована на нескольких клеточных моделях. При этом для перехода от экспериментальной субстанции к фармацевтическому продукту необходимы дополнительные исследования по валидации технологического процесса, расширению спецификации качества и подтверждению стабильности в рамках последующей разработки.
		1) да;	
		2) нет.	
		8.4 Важные утверждения **подтверждены**/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Основные утверждения подтверждены ссылками на профильную научную литературу. Литературный обзор охватывает биологическую активность иода и иодсодержащих комплексов, вопросы противоопухолевой терапии и механизмы клеточной гибели. С позиции технологии фармацевтического производства обзор можно было бы дополнительно усилить более системным

			рассмотрением современных требований ICH к фармацевтической разработке, контролю примесей, валидации процесса и исследованиям стабильности.
		8.5 Использованные источники литературы **достаточны**/не достаточны для литературного обзора.	Использованные источники литературы достаточны для литературного обзора. Список использованных источников включает 283 наименования и содержит современные международные публикации, нормативные документы и профильные исследования, необходимые для обоснования выбранных подходов и интерпретации результатов.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: **1) да;** 2) нет.	Диссертация имеет теоретическое значение. Полученные результаты расширяют представления о взаимосвязи состава и структуры координационного соединения иода КС-144 с его физико-химическими свойствами, стабильностью и биологической активностью. Работа также представляет интерес для фармацевтической технологии как пример последовательного перехода от обоснования состава и получения экспериментальной субстанции к установлению показателей качества и оценке перспектив ее дальнейшей разработки.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: **1) да;**	Диссертация имеет практическое значение и перспективы применения результатов. Разработана технологическая схема получения КС-144, определены основные параметры

		2) нет.	отдельных стадий процесса, получены три экспериментальные серии, проведена стандартизация состава и установлены показатели качества и стабильности. Результаты внедрены в практическую деятельность опытного производства АО «НЦПП». Материалы работы могут быть использованы при последующем масштабировании технологии, разработке опытно-промышленного регламента, спецификации качества и лекарственной формы КС-144.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: **1) полностью новые;** 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Предложения для практики являются новыми. Разработанная технологическая схема и полученные данные о воспроизводимости экспериментальных серий могут служить основой для последующего масштабирования процесса. Установленные физико-химические и фармацевтические характеристики целесообразно использовать при формировании спецификации качества субстанции и системы внутрипроизводственного контроля. Практическая новизна подтверждается патентом Республики Казахстан №35927 и актом внедрения.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: **1) высокое;** 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма в целом оценивается как высокое. Материал изложен последовательно, результаты представлены в логической связи с задачами исследования. Вместе с тем отдельные технологические положения

			сформулированы шире, чем позволяет текущий этап разработки: полученные данные обосновывают перспективность масштабирования и создания лекарственной формы, но еще не являются завершенной промышленной технологией. В тексте также встречаются единичные редакционные и терминологические неточности, не влияющие на основные выводы работы.
11.	Замечания к диссертации	По результатам рассмотрения диссертационной работы имеются следующие замечания и дискуссионные вопросы: 1. *В различных разделах диссертации имеются терминологические различия при описании агрегатного состояния КС-144: конечная субстанция характеризуется как порошок, тогда как в отдельных экспериментальных материалах и приложениях исследуемый образец описывается как вязкая жидкость тёмно-фиолетого цвета. В связи с этим целесообразно более четко разграничить технологические стадии получения КС-144 и указать статус исследуемого материала на отдельных этапах на промежуточный продукт либо конечная экспериментальная фармацевтическая субстанция.* 2. *Технологическая схема получения КС-144 апробирована на трех экспериментальных сериях, что позволяет оценить первичную воспроизводимость разработанного процесса. Вместе с тем для дальнейшего масштабирования целесообразно более четко выделить критические параметры технологического процесса (CPP) и критические показатели качества субстанции (CQA), а также определить допустимые диапазоны их варьирования в соответствии с современными принципами фармацевтической разработки.* 3. *Исследование стабильности в течение 12 месяцев при 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5% является важным этапом характеристики субстанции, однако этих данных недостаточно для окончательного установления срока годности. В дальнейшей разработке желательно*	

		предусмотреть расширенное долгосрочное и ускоренное исследование стабильности с учетом применимых требований ICH. 4. *Полученные результаты создают основу для последующей разработки лекарственного препарата на основе КС-144. Однако выбор конкретной лекарственной формы, состава вспомогательных веществ, исследования совместимости компонентов и параметров технологии получения готового лекарственного препарата не входили в задачи настоящей диссертационной работы. В связи с этим представляло бы интерес уточнить, какую лекарственную форму автор рассматривает как наиболее перспективную для дальнейшего фармацевтического развития КС-144.* Указанные замечания и дискуссионные вопросы не ставят под сомнение достоверность полученных результатов, но определяют направления дальнейшего развития исследования и фармацевтической разработки КС-144.
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)	По результатам диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ и получен 1 патент на изобретение Республики Казахстан. В числе публикаций – 2 статьи в международных рецензируемых журналах, индексируемых Scopus: статья «Comparative Antitumor and Mechanistic Effects of the Iodine–Lithium Complex KC-144 in Cisplatin-Sensitive, Cisplatin-Resistant and Non-Malignant Mesothelial Cells» в журнале Engineered Science (2026, Q1, 90-й процентиль) и статья в BIO Web of Conferences (2024, Q4). Кроме того, опубликованы 3 статьи в журналах из перечня КОКСНВО МНВО РК, 1 статья в зарубежном рецензируемом журнале, 1 глава в международной коллективной монографии и 9 публикаций в материалах международных конференций. Публикации отражают основные направления и результаты диссертационного исследования.
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Диссертационная работа Абековой Асимы Оспановны «Изучение противоопухолевой активности координационного соединения иода для разработки новых лекарственных средств» представляет собой завершенное самостоятельное научное исследование, в котором разработано и охарактеризовано новое координационное соединение иода КС-144, установлена его противоопухолевая биологическая активность и получены экспериментальные данные, раскрывающие возможные молекулярно-клеточные механизмы действия. Разработанная технологическая схема получения КС-144, результаты оценки воспроизводимости серий, показателей

		технологическая схема получения КС-144, результаты оценки воспроизводимости серий, показателей качества, стабильности и биологической активности имеют научное и практическое значение и создают основу для дальнейшей разработки лекарственного средства. Высказанные замечания носят рекомендательный характер. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD), а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D070100 – «Биотехнология».

Принимая во внимание все вышеуказанное, считаю работу Абековой Асимы Оспановны соответствующей требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности «6D070100 – Биотехнология».

1) Присудить степень доктора философии (PhD).

Официальный рецензент:
доктор философии (PhD), ассоциированный профессор,
заведующая кафедрой биотехнологии
и общей химической технологии
НАО «Казахский национальный медицинский
университет имени С. Д. Асфендиярова»

ҚОЛЫН РАСТАЙМЫН
«С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ Құжаттамалық қамтамасыз ету және бақылау бөлімінің басшысы
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Руководитель отдела документационного обеспечения и контроля
НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова»
02.10.2026 г.

_____ Жапаркулова Карлыгаш Алтынбековна
(подпись) (ФИО)