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 на стыке актуальных направлений современной фармацевтической химии и экспериментальной онкологии. Исследование обладает выраженной научно-практической значимостью, поскольку его реализация осуществлялась в рамках выполнения приоритетных целевых научно-технических программ Министерства индустрии и инфраструктурного развития Республики Казахстан: ✓ «Разработка новых противоинфекционных препаратов на 2015–2017 гг.» (шифр НТП О.0671, № государственной регистрации 0115РК00390); ✓ «Разработка новых противоинфекционных препаратов на 2018–2020 гг.» (шифр НТП О.0777, № государственной регистрации 0118РК00003). Данный факт напрямую свидетельствует о высокой государственной востребованности проведенных автором изысканий и их интеграции в стратегические задачи научно-технологического развития отечественной фармацевтической отрасли. Тематика рецензируемой работы посвящена комплексному синтезу, физико-химическому обоснованию и детальному исследованию оригинального координационного соединения иода (шифр «КС-144»). Соискателем успешно решена важная научно-прикладная задача по оценке данного комплекса в качестве перспективной лекарственной субстанции, обладающей

			выраженной противоопухолевой активностью. Работа вносит существенный вклад в фундаментальные представления о биологической активности координационных соединений и открывает реальные перспективы для создания инновационных отечественных онкопрепаратов нового поколения.
2.	Важность для науки	Работа **вносит**/не вносит существенный вклад в науку, а **ее важность хорошо раскрыта**/не раскрыта.	Работа вносит существенный вклад в развитие современной биотехнологии и экспериментальной онкофармакологии. Научная ценность работы заключается в реализации автором системного междисциплинарного подхода: в диссертации представлено всестороннее, поэтапное доклиническое изучение нового координационного соединения иода «КС-144» — от направленного синтеза, физико-химической верификации и стандартизации субстанции до комплексной оценки её биологической безопасности и терапевтического потенциала. В ходе выполнения работы соискателем был получен и детально охарактеризован массив принципиально новых данных, включающий оценку механизмов специфического действия, профиля генотоксичности, параметров острой токсичности, а также предварительной противоопухолевой эффективности *in vivo*. Особую научную и практическую значимость представляют следующие результаты: ✓ Преодоление лекарственной устойчивости: Экспериментально доказано сохранение высокой цитотоксической активности соединения КС-144 в отношении штаммов опухолевых клеток, резистентных к цисплатину. Это открывает новые перспективы для преодоления химиорезистентности в онкологии. ✓ Синергетический эффект: Установлен факт выраженного потенцирования действия стандартных цитостатиков при их комбинировании с КС-144, что обосновывает целесообразность разработки на его основе инновационных схем полихимиотерапии.

			Важность представленной работы раскрыта достаточно, а именно: ✓ В научно-теоретическом плане работа расширяет фундаментальные представления о механизмах противоопухолевого действия координационных соединений биогенных элементов (иода), открывая новые подходы к преодолению приобретенной химиорезистентности опухолей к платиновым дериватам. ✓ В практическом отношении полученные результаты формируют надежную научно-экспериментальную базу для создания принципиально новой, оригинальной отечественной импортозамещающей лекарственной субстанции «КС-144». Полученные данные по безопасности *in vivo* позволяют рекомендовать данное соединение для перехода к фазе официальных доклинических и клинических испытаний, что имеет стратегическое значение для развития фармацевтической индустрии Республики Казахстан.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: **1) высокий;** 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Уровень личного участия и самостоятельности Абековой А.О. в получении научных результатов оценивается как высокий. Автором осуществлен масштабный аналитический обзор современной профильной литературы, позволивший четко определить актуальность и методологические контуры исследования. Соискатель проявила высокую исследовательскую квалификацию на всех этапах экспериментальной работы, самостоятельно выполнив комплексные испытания фармакологических и биологических свойств координационного соединения «КС-144». В зону личной ответственности автора входила постановка экспериментов по оценке специфической противоопухолевой активности субстанции, изучению механизмов ее действия, анализу показателей биобезопасности, а также исследованию синергетических эффектов при комбинировании с базовыми цитостатиками. Математико-статистическая обработка, интерпретация и

			обобщение полученного массива данных выполнены автором лично. Высокая степень самостоятельности соискателя наглядно подтверждается качеством подготовки научных публикаций в авторитетных изданиях и безупречным структурированием текста рукописи диссертации.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	Актуальность диссертации обоснована и продиктована объективной необходимостью поиска инновационных противоопухолевых агентов, способных преодолевать феномен приобретенной множественной лекарственной устойчивости злокачественных новообразований. Реализованное автором комплексное, системное изучение оригинального координационного соединения иода «КС-144» – включающее верификацию его фармацевтических характеристик, детальную оценку противоопухолевой активности, раскрытие молекулярно-биологических механизмов действия и определение профиля безопасности – представляет собой высокотехнологичную и своевременную научную задачу. Полученные соискателем результаты не только расширяют теоретическую базу экспериментальной онкофармакологии, но и формируют надежную научно-практическую основу для последующих этапов расширенной доклинической разработки и трансляции отечественного препарата в клиническую практику.
		1) обоснована;	
		2) частично обоснована;	
		3) не обоснована.	
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:	Содержание диссертации полностью отражает заявленную тему. Исследование последовательно охватывает весь цикл доклинической оценки координационного соединения «КС-144»: от его синтеза, физико-химической и фармацевтической характеристики до скрининга биологической активности *in vitro* и изучения механизмов синергизма с цитостатиками. Особую ценность работе придает завершающий экспериментальный блок по оценке безопасности (генотоксичность, острая токсичность) и подтверждению противоопухолевой эффективности субстанции в условиях *in vivo*.
		1) отражает;	
		2) частично отражает;	
		3) не отражает.	

		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: **1) соответствуют;** 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель и задачи соответствуют теме диссертации. Целью являлись разработка, изучение физико-химических свойств, биологической активности и оценка противоопухолевого потенциала комплекса дилитий(I)(1→4)-L-D-полиглюкопиран трииодид хлорид, полипептид. Для достижения поставленной цели автором был успешно решен комплекс взаимосвязанных задач, охватывающих: ✓ разработку, синтез и детальную физико-химическую характеристику соединения; ✓ изучение его цитотоксической активности и характера комбинированного действия со стандартными цитостатиками; ✓ расшифровку молекулярно-клеточных механизмов противоопухолевого эффекта; ✓ оценку параметров биобезопасности (включая генотоксичность) и терапевтической эффективности субстанции в условиях *in vivo*. Анализ представленных материалов позволяет заключить, что все поставленные задачи выполнены автором в полном объеме, а полученные результаты научно обоснованы и достоверны.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: **1) полностью взаимосвязаны;** 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны и характеризуются строгой последовательностью изложения. Архитектоника исследования безупречно выстроена по классическому принципу доклинического поиска: от научного обоснования и разработки субстанции «КС-144» к её физико-химической характеристике, с последующим переходом к изучению биологической активности, молекулярных механизмов действия, профиля безопасности и финальной оценке эффективности в условиях *in vivo*. Сформулированные в работе выводы строго соответствуют поставленным задачам, полностью вытекают из полученных экспериментальных данных и объективно отражают результаты проведенного исследования.

		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	Предложенные автором решения аргументированы и детально сопоставлены с опубликованными научными данными. Критический анализ позволяет обосновать особенности КС-144, включая его активность в отношении цисплатин-резистентной модели, способность к значимому потенцированию терапевтического эффекта стандартных цитостатиков (цисплатина и доксорубицина); вовлечение в процесс гибели клеток митохондриально-опосредованных механизмов действия.
		1) критический анализ есть;	
		2) анализ частичный;	
		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;	
		4) анализ отсутствует.	
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	Научные результаты и положения являются новыми. Впервые получено и комплексно охарактеризовано новое биологически активное координационное соединение иода КС-144; установлены его антипролиферативная и цитотоксическая активность, в том числе в отношении лекарственно-резистентной модели P31res1.2; показано потенцирующее действие при сочетании с цисплатином и доксорубицином; исследованы механизмы, связанные с нарушением митохондриального мембранного потенциала, увеличением продукции активных форм кислорода, остановкой клеточного цикла и апоптозом; проведена оценка генотоксичности, острой токсичности и предварительной эффективности *in vivo*. Научная новизна, практическая значимость и приоритет разработанного координационного соединения официально подтверждены полученным патентом Республики Казахстан на изобретение № 35927.
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
		5.2 Выводы диссертации являются новыми?	Сформулированные в диссертации выводы обладают абсолютной научной новизной, полностью достоверны и базируются исключительно на собственных экспериментальных данных соискателя. В выводах системно обобщены результаты разработки, стандартизации и всестороннего доклинического изучения координационного соединения «КС-144». Экспериментальная надежность выводов подтверждается конкретными научными фактами, полученными в ходе
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	

			исследования: ✓ Безопасность и генотоксичность: в использованных тест-системах официально доказано отсутствие генотоксического потенциала субстанции; ✓ Токсикологический профиль: при пероральном введении крысам препарата показатель $ЛД_{50}$ превысил 4000 мг/кг, что характеризует соединение как малотоксичное; ✓ Терапевтическая эффективность *in vivo*: на модели аффинитетной опухоли яичников (АФОЯ) крыс сочетанное применение соединения КС-144 (в дозе 400 мг/кг) с доксорубицином продемонстрировало выраженный синергизм, увеличив продолжительность жизни животных на 64%.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: **<u>1) полностью новые;</u>** 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Технологические решения являются полностью новыми и обоснованными. Разработана технологическая схема получения КС-144, получены три экспериментальные серии с полностью воспроизводимыми физико-химическими характеристиками, определены основные показатели качества и подтверждена стабильность субстанции в течение 12 месяцев при стандартных условиях хранения (температура 25 ± 2 °С, относительная влажность 60 ± 5%). Результаты исследования имеют реальный выход в индустрию и успешно внедрены в практическую деятельность опытного производства АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» (АО «НЦПП»). Приоритет и научная новизна разработанного способа получения КС-144 официально закреплены патентом Республики Казахстан на изобретение № 35927.
6.	Обоснованность основных выводов	Все **<u>основные выводы основаны</u>**/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Сформулированные в диссертации основные выводы базируются на репрезентативном объеме экспериментального материала и надежно верифицированы комплексным применением современных физико-химических, молекулярно-клеточных, фармакологических и токсикологических методов исследования. Высокий уровень достоверности полученных авторами зависимостей подтверждается корректной статистической

			обработкой данных с использованием актуального математического аппарата. Вместе с тем, оценивая степень доказательности отдельных механистических выводов автора, следует отметить некоторую неоднородность их экспериментального подтверждения. Наиболее глубоко, убедительно и аргументированно в работе обоснованы цитотоксический и проапоптотический эффекты соединения «КС-144», а также его позитивное влияние на показатели выживаемости животных в условиях *in vivo*. В то же время отдельные детальные механизмы внутриклеточного ответа могут рассматриваться как перспективные направления для дальнейших углубленных исследований.
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;** 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.	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 приведена оценка: 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 присутствием иодидных, триодидных 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

		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.	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, новое, уровень применения широкий, доказано в статье. 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 Р31 и Р31res1.2 с цисплатином. Полученные результаты обосновывают дальнейшее изучение комбинированного применения. Клоногенный анализ подтвердил снижение способности клеток к образованию колоний после воздействия КС-144 и возможность длительно подавлять пролиферативный потенциал опухолевых клеток. - Положение доказано, нетривиально, новое, уровень применения широкий, доказано в публикациях. 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, доказано 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, новое, уровень применения широкий, доказано 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, новое, уровень применения широкий, доказано в публикациях. 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, новое, уровень применения широкий, доказано в публикациях.
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	Обоснованность методологии и методов исследования Выбор общей методологии исследования полностью обоснован, а использованные подходы и методы описаны в рукописи с исчерпывающей полнотой. Для решения поставленных задач автором успешно применен высокотехнологичный комплекс современных междисциплинарных методов: ✓ Фармацевтико-химический блок: физико-химическая характеризация и стандартизация субстанции «КС-144» выполнены с привлечением высокоточных аналитических и спектроскопических методов. ✓ Молекулярно-клеточный и биологический блок: скрининг противоопухолевой активности *in vitro* реализован через детальную оценку жизнеспособности и клоногенности клеток. Молекулярные механизмы действия глубоко изучены на уровне анализа клеточного цикла, индукции апоптоза, деполяризации митохондриального потенциала и детекции активных форм кислорода (АФК). ✓ Токсикологический блок (биобезопасность): оценка профиля безопасности проведена на высоком методическом уровне и включила в себя определение мутагенности (тест Эймса), цитогенетической токсичности (микроядерный анализ) и параметров острой токсичности *in vivo*. Применение столь масштабного валидированного методического подхода гарантирует высокую воспроизводимость полученных результатов и достоверность сделанных автором выводов.
	Достоверность источников и предоставляемой информации	**<u>1) да;</u>**	
		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 научных исследований и обработки данных. Научные результаты соискателя получены на высоком методологическом уровне с привлечением передового арсенала исследовательских методов и современного программного обеспечения. Достоверность экспериментального массива обеспечивается интеграцией физико-химических, биохимических и биомедицинских подходов. – Физико-химический и аналитический контроль: идентификация, структурный анализ и стандартизация координационного соединения «КС-144» осуществлены методами УФ-видимой, ИК- и Раман-спектроскопии, а также высокоэффективного капиллярного электрофореза. – Молекулярно-клеточный скрининг: изучение механизмов противоопухолевого ответа и цитотоксичности проведено с использованием многопараметрической проточной цитометрии, флуоресцентной микроскопии, клоногенного анализа, а также вестерн-блоттинга для верификации экспрессии ключевых белков-маркеров. – Токсикологическая верификация и испытания *in vivo*: оценка биобезопасности и мутагенного потенциала выполнена в стандартных тест-системах (тест Эймса, микроядерный тест), а терапевтическая эффективность валидирована в адекватных биологических моделях на лабораторных животных. Математико-статистический анализ выполнен на высоком уровне с использованием специализированного программного пакета GraphPad Prism. Валидность статистических оценок гарантируется предварительной проверкой характера распределения данных (тесты на нормальность) с последующим корректным применением адекватных параметрических и непараметрических критериев.
		1) да;	
		2) нет.	

		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 выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности подтверждены экспериментально. Воспроизводимость характеристик КС-144 показана в трех экспериментальных сериях. Биологическая активность и профиль безопасности препарата верифицированы комплексным подходом: ✓ Специфическая цитотоксичность подтверждена на репрезентативной панели дифференцированных опухолевых и нормальных клеточных моделей; ✓ Молекулярно-клеточные механизмы действия валидированы с использованием взаимодополняющих перекрестных методов анализа; ✓ Показатели биобезопасности надежно обоснованы батареей регуляторных генотоксикологических тестов и оценкой острой токсичности В качестве конструктивного замечания (или суждения в рамках научной дискуссии) следует отметить, что механистическая часть исследования носит преимущественно поисковый (скрининговый) характер, а оценка противоопухолевой эффективности *in vivo* ограничена одной экспериментальной моделью. Данный факт накладывает определенные рамки на прямую экстраполяцию результатов и обосновывает необходимость проведения расширенных доклинических испытаний в будущем.
		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 современные данные по противоопухолевой терапии, апоптозу, активным формам кислорода, биологической роли иода и иодсодержащим комплексам. Вместе с тем отдельные интерпретации предполагаемого механизма действия КС-144 целесообразно формулировать более осторожно, разграничивая экспериментально установленный эффект и гипотетические молекулярные объяснения.

		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.	Диссертационное исследование Абековой А.О. имеет глубокое теоретическое значение для развития фундаментальной онкофармакологии и биотехнологии. Полученные автором результаты существенно расширяют и дополняют современные научные представления о механизмах биологической активности координационных соединений биогенных элементов, в частности — комплексов иода с макромолекулярными носителями. Научно-теоретическая ценность работы заключается в детальной расшифровке молекулярно-клеточных механизмов противоопухолевого действия субстанции «КС-144». Соискателем экспериментально обоснован перечень регуляторных процессов, индуцируемых соединением, включая деполяризацию митохондриального мембранного потенциала, гипергенерацию внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), индукцию программируемой клеточной гибели по пути классического апоптоза, направленное блокирование ключевых фаз клеточного цикла опухолевых популяций. Фундаментальным вкладом работы является доказанная способность координационного соединения сохранять высокую цитотоксическую активность в отношении лекарственно-резистентных опухолевых клеток, что закладывает теоретическую основу для разработки новых стратегий преодоления феномена множественной химиорезистентности злокачественных новообразований.

		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	Диссертация имеет практическое значение и перспективы применения результатов, открывая реальные перспективы для индустриальной трансляции полученных результатов в отечественную фармацевтическую сферу. На основании выполненных исследований успешно разработана оригинальная технологическая схема получения координационного соединения «КС-144», осуществлена комплексная стандартизация его состава и нормативно закреплены регламентированные показатели качества субстанции. Высокая воспроизводимость и прикладная валидность предложенных технологических решений подтверждаются их успешным внедрением в практическую деятельность опытного производства АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» (АО «НЦПП»). Полученные данные могут использоваться для последующей фармацевтической разработки, масштабирования, разработки лекарственной формы и расширенных доклинических исследований КС-144 в строгом соответствии с международными стандартами надлежащей лабораторной практики (GLP).
		1) да;	
		2) нет.	
		9.3 Предложения для практики являются новыми:	Предложения для практики являются новыми. Разработанный подход предусматривает дальнейшее использование технологии получения КС-144 для масштабирования и разработки опытно-промышленного регламента, а установленных показателей качества и стабильности – для формирования спецификации субстанции. Практическая новизна подтверждается патентом Республики Казахстан №35927 и актом внедрения.
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма:	Качество академического письма в целом оценивается как высокое. Диссертация имеет логичную структуру, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, список из 283 источников и приложения. Работа изложена научным языком; экспериментальные результаты представлены последовательно и сопровождаются их интерпретацией.
		1) высокое;	
		2) среднее;	
		3) ниже среднего;	
		4) низкое.	
11.	Замечания к	По результатам рассмотрения диссертационной работы имеются следующие замечания и дискуссионные вопросы:	

	диссертации	*1. В работе установлено, что показатель $ЛД_{50}$ при пероральном введении превышает 4000 мг/кг, что относит соединение к категории малотоксичных. Изучалась ли автором переносимость субстанции «КС-144» при других (например, парентеральных) путях введения, которые могут быть применены в онкологической практике?* *2. Оценка эффективности in vivo проведена на одной модели аффинитетной опухоли яичников крыс с метастатическим поражением легких, причем основным критерием служила продолжительность жизни. Полученный эффект комбинации КС-144 400 мг/кг с доксорубицином является значимым, однако в порядке научной дискуссии хотелось бы узнать, планируется ли в дальнейшем расширение панели опухолевых моделей in vivo (например, с использованием солидных или ортотопических штаммов опухолей) для более детального изучения терапевтического потенциала субстанции и расширение доклинических исследований. А также для подтверждения противоопухолевой эффективности желательно дополнение исследований морфологическими и биомаркерными критериями опухолевого ответа.* *3. Исследование безопасности включает генотоксикологические тесты и острую токсичность, при которой $ЛД_{50}$ превышала 4000 мг/кг, однако при максимальной дозе описаны сосудисто-стромальные и дегенеративные изменения. До перехода к фармацевтической/доклинической разработке необходимы исследования токсичности при повторном введении и расширенная оценка органов-мишеней и токсикокинетики.* *4. В диссертации убедительно доказана стабильность экспериментальных серий субстанции «КС-144» в течение 12 месяцев при температуре 25 ± 2 °С. Чем был обусловлен выбор именно этого временного интервала и планируется ли продолжение мониторинга долгосрочной стабильности субстанции для обоснования реальных сроков годности будущего лекарственного препарата?* Ни один из вопросов не ставит под сомнение достоверность основных полученных результатов диссертанта — они лишь уточняют перспективы и логику автора. Указанные замечания носят преимущественно уточняющий и перспективный характер, и не снижают общей научной и практической значимости диссертационной работы.
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты	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 «ChemoProtective effects of new iodine coordinated compound in benzo[a]pyrene-induced lung cancer in BALB/c mice» в BIO Web of Conferences (2024, Q4). - 3 статьи в журналах из перечня КОКСНВО МНВО РК, - 1 статья в зарубежном рецензируемом журнале,

	комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)	- 1 глава в международной коллективной монографии, - 9 публикаций в материалах международных конференций. Публикации в совокупности 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, выполненное на актуальную тему и содержащее новые научно-обоснованные результаты, имеющие теоретическое и практическое значение. 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:
Ученый секретарь Ученого совета АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»
доктор биологических наук, профессор _____ (подпись) **Гончарова Татьяна Георгиевна** (ФИО)

Дата: 02.10.2026г.