

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

на основании выписки из протокола №3 от 24 августа 2023 года Диссертационного совета по защите на соискание степени доктора философии (PhD) в Казахском национальном исследовательском техническом университете им.К.И.Сатпаева по направлению Химические процессы и производство химических материалов (6D072100 – «Химическая технология органических веществ») было принято решение: «Диссертационную работу Кенжебаевой Бибігүл Айваркызы по теме исследования: «Новые модифицированные пептиды медицинского назначения» направить на доработку»

1. Актуальность темы диссертации в рамках требований «Правил присуждения ученых степеней».

Актуальность выбранной темы проявляется в создании новых органических соединений, а именно пептидов, которые обладают потенциалом для направленного воздействия на опухоли, а также в получении новых органических веществ, применяемых для лечения онкологических заболеваний.

Онкологические заболевания, включая рак предстательной железы, представляют собой одну из наиболее распространенных проблем в Казахстане. Каждый год в мире выявляется 1,3 миллиона новых случаев, и в Казахстане число впервые диагностированных случаев рака предстательной железы составляет более 1200.

Тем временем, традиционные методы химиотерапии злокачественных опухолей основаны на использовании лекарств основного действия, которые распространяются по всему организму после введения, что может вызывать нежелательные побочные эффекты.

Именно поэтому в мировой практике активно разрабатываются и тестируются специализированные методы и препараты, направленные на более эффективное лечение пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. Одним из наиболее многообещающих направлений является создание и использование лекарственных веществ, специфически нацеленных на борьбу с разнообразными онкологическими заболеваниями, а также позволяющих наблюдать за процессом лечения.

Несмотря на некоторые достигнутые результаты в области лечения рака, основной сложностью остается недостаточная селективность антиопухолевых лекарственных средств. Именно по этой причине акцент делается на пептидах, которые представляют перспективный путь в борьбе с раковыми заболеваниями. Таким образом, разработка методов использования химиотерапии с точечным воздействием, применяя проникающие внутрь клеток пептиды, способствует таргетированной доставке лекарственных средств к рецепторам раковых клеток, разрушает их мембраны и ограничивает воздействие на здоровые клетки, что повышает эффективность лечения.

2. В работе получены следующие новые и достоверные научные результаты:

Научные результаты и положения диссертации являются новыми. При выполнении диссертационной работы впервые детально:

- осуществлен синтез нового пептида CWKUreaE, который базируется на аминокислотах Fmoc-L-Cys(Trt)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, H-Fmoc-Lys-OtBu*HCl и использовании смолы Fmoc-Glu(OtBu)-Wang resin;

- определен химический состав и проанализированы физико-химические свойства синтезированного пептида;

- выполнена модификация (аланиновое сканирование) пептидов CGNKRTR и CRGDK с использованием аминокислот Fmoc-L-Cys (Trt)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Gly-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH и смолы Fmoc-L-Lys(Boc)-wang;

- проведен комплекс исследований, включая технологические, физические и химические анализы, с целью обоснования разработки потенциальных лекарственных средств, обладающих антираковым эффектом, на основе нового синтезированного пептида.

Степень обоснованности и достоверности результатов обеспечивается изучением и сопоставлением с полученными ранее экспериментальными результатами известных ученых СНГ и дальнего зарубежья с применением «прямых», хорошо апробированных экспериментальных методов исследования, трактовкой результатов. Все эти шаги были предприняты для обоснования потенциальной эффективности полученных пептидов в лечении раковых клеток.

Докторант имеет 3 публикации в высокорейтинговых журналах Q1, из них 2 литературных обзора и 1 статья.

3. Полученные соискателем результаты характеризуются внутренним единством. Проведение экспериментальных данных обусловлено направленным синтезом нового пептида, несущим потенциал специфического мембранного антигена для лечения злокачественного простатита, аланиновой модификацией известных пептидов в стабильные средства доставки лекарства к раковым клеткам, а также обнаружением местонахождения раковых клеток.

Все разделы диссертационной работы, включая исследования технологического характера (проведение синтетического эксперимента в ручном и автоматическом режиме, подбор оптимального катализатора, разработка метода контроля за чистотой целевого продукта и др.) логично взаимосвязаны.

4. Полученные результаты можно квалифицировать как значительный вклад соискателя в области органического синтеза и химической технологии органических соединений. Оно охватывает несколько ключевых аспектов, включая изучение методов синтеза нового пептида с потенциалом стать специфическим мембранным антигеном для лечения злокачественного простатита.

Химический эксперимент был проведен на высоком научном уровне, с применением современных методов исследования в физико-химической области. В рамках этого исследования были использованы методы анализа, такие как спектроскопия ЯМР ¹H, масс-спектрометрия, методы жидкостной и газовой хроматографии (ЖЭ и ВЭЖХ).

Обоснование выбранного направления исследований диссертационной работы было представлено содержательно и точно в Литературном обзоре. Обсуждение полученных результатов химического эксперимента прошло проверку и не вызывает сомнений в их надежности и достоверности. Представленный в работе экспериментальный материал безусловно позволяет положительно оценить соответствие работы требованиям специальности и высокому уровню выполненного исследования.

5. Для внедрения в практику предлагаются: Диссертационная работа имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике. Реализация научных исследований проводится в соответствии с приоритетами развития науки, одобренными на заседании ВНТК, а именно в научных исследованиях в области естественных наук.

Исследование включает направленную модификацию (аланиновое сканирование) ряда уже известных пептидов с целью придания им противоопухолевой активности или способности транспортировать лекарственное средство к раковым клеткам. Это важно для разработки оптимальных условий синтеза, обеспечения стабильности и контроля чистоты получаемых пептидов, что имеет значимое теоретическое значение в области химии пептидов.

6. Замечания. Диссертация Кенжебаевой Бибігул Айварқызы на тему «Новые модифицированные пептиды», а конкретно химический эксперимент, по актуальности, научной новизне, теоретическому и практическому значению полученных результатов представляет собой научно-обоснованное исследование, вносящее определенный вклад в решение приоритетной задачи по разработке методов синтеза, модификации, разработки оптимальных условий, контроля чистоты и методов очистки пептидов в направлении поиска эффективных средств для лечения онкологических заболеваний.

По диссертационной работе Кенжебаевой Б.А., вынесенные рецензентами, замечания не были исправлены в полном объеме:

1. Автором не корректно сформулированы цель, задачи и Заключение в соответствии с паспортом специальности 6D072100 «Химическая технология органических веществ».

2. Качество академического письма оставляет «желать лучшего»:

а) многочисленные опечатки, неточности, путаница при употреблении терминов, недопустимый «сленг», игнорирование слова «потенциальный» (только комплекс биологических исследований веществ может «снять» его);

б) недопустимая небрежность при графическом оформлении структур веществ и схем химических реакций;

в) автором при выполнении химического эксперимента успешно решен большой объем технологических задач (поиск оптимальных условий синтеза и аланинового сканирования, разработка контроля чистоты и очистка целевых веществ, которого достаточно для паспорта специальности 6D072100 «Химическая технология органических веществ». А представленная в работе «Технологическая часть», не несет никакой смысловой нагрузки, даже

теоретической, т.к. если нет результатов биотестирования – зачем «замахиваться» на выпуск 500 кг пептида.

Постановили:

По результату защиты Кенжебаевой Бибігүл Айварқызы и результатам голосования Диссертационный совет «Химические процессы и производство химических материалов» для устранения замечаний по тексту диссертации, исправления которых не меняют суть работы, принял решение направить диссертационную работу на доработку.

**Председатель диссертационного
совета «Химические процессы и
производство химических материалов»
доктор химических наук,
профессор**



Селенова Б.С.

**Ученый секретарь диссертационного
совета «Химические процессы и
производство химических материалов»,
PhD**



Амитова А.А.