

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Тепловой Натальи Вадимовны на диссертационную работу Барчукова Владимира Валерьевича на тему: «Поиск кардиотропных средств в ряду линейных и циклических алкоксофенилазаалканов», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Болезни системы кровообращения (БСК), несмотря на современные достижения в области их лечения и профилактики, занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах мира, в том числе в Российской Федерации. Так, только в связи с хронической сердечной недостаточностью за медицинской помощью в РФ ежегодно обращается более 7 миллионов человек, а экономический ущерб от этой нозологии составляет 81,86 млрд. руб. По данным Росстата, в 2022 году от БСК заболеваний умерло 831557 человек (43,8% от общей смертности, первое место в структуре летальности), при этом около 20% из них – лица трудоспособного возраста. Особенно негативный тренд заболеваемости БСК и связанной с ними смертности наметился после пандемии COVID-19, и по данным экспертов ВОЗ прогнозируется её дальнейший рост.

Такая ситуация делает крайне востребованными исследования, направленные на поиск новых биомишеней для фармакологического воздействия на сердечно-сосудистую систему, а также разработку и внедрение в медицинскую практику новых высокоэффективных кардиотропных лекарственных средств. Диссертационная работа В.В. Барчукова «Поиск кардиотропных средств в ряду линейных и циклических

алкоксифенилазаалканов», предпринятая в этом направлении, несомненно, является актуальной.

### **Научная новизна**

В результате скрининга в целенаправленно синтезированных рядах линейных и циклических алкоксифенилазаалканов, потенциально обладающих кардиотропными свойствами, выявлено соединение N<sup>1</sup>-(2,3,4-триметоксибензил)-N<sup>2</sup>-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (шифр АЛМ-802), обладающее выраженной антиишемической и антиаритмической активностью, как минимум не уступающей таковой у эталонных препаратов, и прослежена взаимосвязь «структура-действие» в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов.

Впервые проведено систематическое изучение спектра кардиопротективной активности и механизмов действия соединения АЛМ-802. Установлено, что препарат блокирует трансмембранные потенциалзависимые Na<sup>+</sup>- и K<sup>+</sup>-каналы и ингибирует рианодиновые рецепторы второго типа. Впервые изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе кардиопротективного действия соединения АЛМ-802.

Впервые выявлена способность соединения АЛМ-802 препятствовать формированию очагов ранней аномальной деполяризации в условиях острой ишемии миокарда.

Впервые у соединения АЛМ-802 показана анксиолитическая, анальгетическая и актопротекторная активность.

### **Научно-практическая значимость**

Анализ результатов скрининга изученных соединений из ряда линейных и циклических алкоксифенилазаалканов позволил определить влияние взаиморасположения фармакоформных элементов на кардиотропную активность. Установленные зависимости «структура – действие» в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов, наряду с теоретической

значимостью, представляют практический интерес и используются в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» для направленного химического синтеза новых оригинальных биологически активных кардиотропных соединений. Выявленные центральные эффекты дают предпосылки к дальнейшему изучению механизмов действия соединения АЛМ-802. Результаты систематического доклинического фармакологического изучения спектра и механизмов кардиопротективного действия соединения АЛМ-802, изложенные в диссертационной работе В.В. Барчукова, могут составить основу досье на получение разрешения на проведения 1-ой фазы его клинических испытаний.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертации**

Диссертационное исследование построено на большом экспериментальном материале, полученном на достаточной выборке животных с использованием адекватных методических приёмов, соответствующих поставленным задачам. В работе проведена корректная статистическая обработка экспериментальных данных. Полученные автором результаты подробно представлены в виде рисунков, таблиц и описания. Их анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационного исследования как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, и выводы, которые логично вытекают из полученных в работе данных, как вполне обоснованные.

### **Общая оценка содержания и оформления диссертационной работы**

Диссертационная работа и автореферат диссертации Барчукова В.В. оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

План диссертации составлен по традиционной схеме и включает в себя оглавление, введение, четыре основных главы, заключение, выводы, словарь

терминов, список литературы и приложение. Объем диссертации составляет 170 страниц. В диссертации приведены 27 таблиц и 19 рисунков. Список литературы содержит 351 источник, из которых 40 отечественных и 311 англоязычных.

В первом разделе «Введение» обосновывается актуальность темы диссертационной работы, определены цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» дан подробный анализ отечественных и зарубежных научных публикаций за последнее десятилетие, раскрывающих современные представления о метаболизме энергетических субстратов как в здоровом сердце, так и в условиях его патологии. Автор подробно рассматривает существующие подходы к фармакологической коррекции нарушений метаболизма миокарда и делает акцент на перспективных мишенях и стратегии поиска новых лекарственных средств. В целом, говоря об «Обзор литературы» следует отметить, что он хорошо иллюстрирует актуальность выбранной автором темы диссертационной работы и свидетельствует о знании им современных представлений об изучаемой проблеме.

Вторая глава, в которой приведено подробное описание использованных диссертантом материалов, методов исследования и моделей патологических состояний сердечно-сосудистой системы, а также приемов статистической обработки результатов, свидетельствует о высоком методическом уровне работы.

Результаты собственных исследований и их обсуждение логично разделены на две главы. В третьей главе, «Скрининговые исследования и выбор соединения-лидера», описываются результаты скрининга кардиотропной активности среди 19 оригинальных соединений из ряда линейных и циклических алкоксифенилазаалканов, проанализирована взаимосвязь структура-эффект и обоснован выбор соединения-лидера.

В четвёртой главе, «Изучение механизмов действия и спектра фармакологической активности соединения АЛМ-802», описаны результаты сравнения целевой активности соединения АЛМ-802 с эталонными препаратами, демонстрирующие выраженную антиаритмическую и антиишемическую активность соединения АЛМ-802 на аконитиновой, хлоридкальциевой и хлоридбариевой моделях аритмий, моделях реперфузионных аритмий и субэндокардиальной ишемии.

Приведены данные о тонких электрофизиологических механизмах кардиопротективного действия соединения АЛМ-802, а именно о его влиянии на вызванные потенциалы действия, трансмембранные  $K^+$ - и  $Na^+$ -токи и изменения внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$ . Сделанное автором предположение, что наблюдаемое уменьшение кальциевого ответа при деполяризации мембраны обусловлено ингибированием соединением выброса ионов  $Ca^{2+}$  из цистерн эндоплазматического ретикулума, было подтверждено результатами изучения в экспериментах *in vitro* влияния соединения АЛМ-802 на RyR2 рецепторы.

В экспериментах *in vivo* установлено, что в условиях острой ишемии соединение АЛМ-802 препятствует формированию в миокарде очагов ранней аномальной деполяризации и удлиняет время деполяризации левого желудочка. На трансляционной модели хронической сердечной недостаточности проведено изучение влияния соединения на размеры и инотропную функцию сердца и показано, что курсовая экспериментальная терапия соединением АЛМ-802, начатая в условиях сформировавшейся патологии, способствует обратному ремоделированию и снижает тяжесть течения ХСН. На этой же модели для изучения возможных молекулярных механизмов действия соединения АЛМ-802 методом ПЦР было изучено его влияние на экспрессию мРНК генов  $\beta_1AR$ ,  $\beta_2AR$ , RyR2, IP3R2, Epac1.

Полученные автором данные при изучении спектра действия соединения АЛМ-802 свидетельствуют о том, что оно, наряду с

кардиотропной, обладает и анксиолитической, анальгетической и актопротекторной активностью.

В разделе «Заключение» обобщаются и обсуждаются с учетом современных литературных данных основные результаты работы.

Из результатов исследования логично вытекают «Выводы», которые полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат диссертационной работы в полной мере отражает её содержание и оформлен в соответствии с требованиями ПП РФ от 24.09.2013 № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» (с изменениями).

Основные научные результаты диссертации исчерпывающе представлены в 34 опубликованных научных работах: 19 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в РИНЦ (из них 13 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ); 11 тезисов в материалах научных съездов и конференций; 4 патента РФ.

### **Критические замечания и вопросы по диссертации**

Принципиальных замечаний и возражений нет.

### **Заключение**

Диссертация Барчукова Владимира Валерьевича на тему: «Поиск кардиотропных средств в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланканов», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по поиску, изучению спектра и механизмов действия инновационных кардиотропных лекарственных средств, что представляет важное значение для практической медицины и соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Барчуков Владимир Валерьевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Теплова Наталья Вадимовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Н.В. Тепловой заверяю:

*(Стрижка 316/нк от Октября 2024г)*

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

МП.

Дата: « 25 » апрель 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)