

На правах рукописи

КАЛДЫРКАЕВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНО N, N - ДИЗАМЕЩЕННЫХ
АМИНОАМИДОВ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата биологических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Институте экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Арзамасцев Евгений Вениаминович

Официальные оппоненты:

Ревазова Юлия Анатольевна, доктор биологических наук, профессор, академик РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии

Козлов Иван Генрихович, доктор медицинских наук, профессор, Институт последипломного образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» ____ 2023 г. в __ ч. на заседании диссертационного совета 24.1.183.01 на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» по адресу 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8 и на интернет-сайте <https://www.academpharm.ru/>.

Автореферат разослан «__» ____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Вальдман Елена Артуровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Нарушения сердечного ритма занимают центральное место среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, вызывают серьезные осложнения в различных системах организма и служат причиной внезапной смерти. Несмотря на успешное внедрение в клиническую практику современных высокотехнологичных методов лечения, основным и широко используемым методом коррекции нарушений ритма сердца является фармакотерапия (Дощицин, В.Л. Применение антиаритмических препаратов: рекомендации и реальная клиническая практика / В.Л. Дощицин, В.Л. Сыров, Т.В. Павлова // Consilium Medicum. - 2019. - №10; Camm, A.J. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs / A.J. Camm // International Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 237. P. 71-74).

Существующие на сегодняшний день антиаритмические препараты, относящиеся к различным классам химических соединений, часто обладают ограниченной эффективностью и проаритмогенным действием, значительно ограничивающим их применение в ряде клинических ситуаций (Миллер, О.Н. Клинические рекомендации и мнения экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике / О.Н. Миллер, А.В. Сыров, В.Л. Дощицин [и др.]//Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 43-50). Сложность, многообразие и широкая распространенность нарушений сердечного ритма диктуют необходимость поиска новых высокоэффективных и безопасных противоаритмических средств.

Высокая биологическая активность, наличие анальгетических, гипотензивных и ряда других фармакологических свойств, а также низкая токсичность соединений класса N, N - дизамещенных аминок амидов привлекли наше внимание и определили научное направление и характер работы.

Все исследования проведены в соответствии с современными регуляторными стандартами в рамках Гостемы № 114 ФГБУ «НМИЦК имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России «Изучение и разработка лекарственного средства для лечения нарушений сердечного ритма на основе N-замещенных аминок амидов и аминокэфиров».

Степень разработанности проблемы. Интерес к аминоксидам, органическим соединениям, содержащим аминную и амидную группы, обусловлен широким спектром их биологического действия. Различные по своей структуре аминоксиды обладают анальгетическими, противовоспалительными (Chadda, K.R. Sodium channel biophysics, late sodium current and genetic arrhythmic syndromes / K.R. Chadda, K. Jeevaratnam, M. Lei, C.L. Huang // Pflugers Arch. 2017. – Vol. 469. –Р. 629–641), гипотензивными и другими фармакологическими эффектами.

На основе аминоксидов создан ряд лекарственных препаратов: новокаиномид, тримекаин, ксикаин, морфоцилин и другие. Модификация молекулы новокаиномида, как первого антиаритмика ряда аминоксидов типа моноацилированных диаминов, привела к созданию большого количества соединений, среди которых найдены вещества, проявляющие высокую антиаритмическую активность.

В Институте тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова РТУ МИРЭА были синтезированы соединения, и в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе (ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России) изучены алифатические аминоксиды, аналоги новокаиномида, проявляющие выраженные антиаритмические и анальгетические свойства (Патент № 2128163 С1 Российская Федерация, МПК С07С 235/18, Арилалифатические аминоксиды феноксисукусной или замещенных феноксисукусных кислот, проявляющие антиаритмическую, местноанестезирующую и анальгетическую активность: опубл. 27.03.1999 / Е.Я. Борисова, Е.В. Арзамасцев, М.И. Черкашин [и др.]).

Несмотря на широкий спектр антиаритмических средств, применяемых в клинической практике, создание новых эффективных препаратов по-прежнему актуально. Необходим поиск малотоксичных, безопасных, высокоактивных и длительно действующих лекарственных средств

Цель исследования. Поиск в ряду оригинальных, впервые полученных N, N - дизамещенных аминоксидов эффективных соединений с выраженным антиаритмическим действием, оценка их фармакологических свойств,

токсикологическая характеристика и обоснование перспективности создания на основе наиболее активных соединений лекарственных препаратов.

Задачи исследования. 1. Исследовать токсичность впервые синтезированных соединений класса N, N - дизамещенных аминоксидов.

2. Провести исследования по скринингу антиаритмических свойств соединений на аконитиновой модели аритмии.

3. Установить зависимость между токсичностью соединений, химическим строением и антиаритмической активностью, и отобрать наименее токсичные и наиболее активные соединения.

4. Провести оценку антиаритмических свойств, отобранных наиболее активных по антиаритмическому действию соединений на хлоридбариевой и хлоридкальциевой моделях аритмии, сравнить эффективность с известными и широко применяемыми в клинической практике антиаритмическими средствами.

5. Провести исследования фармакологических свойств, общей токсичности и специфических видов токсичности среди отобранных наиболее активных соединений.

Научная новизна и практическая значимость. Впервые проведено изучение токсичности и исследование фармакологических свойств 20 оригинальных впервые синтезированных соединений класса функционально N, N – дизамещенных аминоксидов.

Впервые определена зависимость природы функциональных групп в химической структуре от токсичности и антиаритмической активности соединений класса N, N – дизамещенных аминоксидов.

Впервые на аконитиновой, хлоридкальциевой и хлоридбариевой моделях аритмии исследованы антиаритмические свойства 3 наиболее активных соединений класса N, N - дизамещенных аминоксидов с высокими показателями антиаритмических индексов (LD_{50}/ED_{50}) и индексов Шнейдера-Брокка (LD_{10}/ED_{90}), превосходящих по данным параметрам известные и широко применяющиеся в клинической практике референс-препараты.

Впервые проведено изучение субхронической токсичности, репротоксичности, иммунотоксичности, аллергенности, мутагенных свойств,

получены данные первичной токсикокинетики наиболее активных по антиаритмическому действию соединений, перспективных для разработки на их основе новых эффективных лекарственных препаратов.

Новизна проведенных исследований подтверждается 2 патентами Российской Федерации. Патент № RU2712638C1 награжден Дипломом Федеральной службы по интеллектуальной собственности в номинации «100 лучших изобретений России за 2019 год и первое полугодие 2020 года».

Теоретическая и научно-практическая значимость. Определены направления поиска соединений с антиаритмическими свойствами в ряду N, N – дизамещенных аминокамбифенов. В результате токсикологического исследования установлено, что при однократном введении лабораторным животным отобранные наиболее активные соединения являются малотоксичными веществами, хорошо переносятся при длительном применении и не обладают мутагенными, аллергенными, иммунотоксическими и репротоксическими свойствами.

Установленные зависимости «химическая структура - активность» применяются в Институте тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова РТУ МИРЭА для направленного химического синтеза новых оригинальных биологически активных соединений.

Отобранные по результатам фармакологических и токсикологических испытаний соединения Б-1, Б-8 и Б-12 являются высокоперспективными для разработки на их основе новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

Методология и методы исследования. Исследование фармакологических свойств и токсикологическая характеристика изучаемых соединений проведены в соответствии с современными регуляторными стандартами. Все процедуры выполнялись согласно утвержденному письменному плану/протоколу, Стандартным Операционным Процедурам (СОП) лаборатории лекарственной токсикологии и согласовывались с комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

В настоящей работе предусматривалось проведение скрининга антиаритмической активности среди оригинальных впервые синтезированных соединений класса N, N - дизамещенных аминокамидов, оценка зависимости химического строения и активности соединений, изучение фармакологических свойств, а также токсикологическая характеристика выявленного наиболее активного соединения.

Положения, выносимые на защиту. 1. N, N – дизамещенные аминокамиды являются оригинальными впервые синтезированными малотоксичными соединениями с выраженной антиаритмической активностью, сопоставимой и, в ряде случаев, превосходящей широко применяемые в кардиологической практике лекарственные средства.

2. Токсичность N, N – дизамещенных аминокамидов зависит от заместителей при аминной и амидной группе в углеродной цепи и снижается в ряду пиперидино > диэтиламино > морфолино.

3. Наличие у N, N - дизамещенных аминокамидов пиперидина в качестве заместителя в аминокамидной группе приводит к повышению антиаритмической активности соединений.

4. Отобранные в скрининговом исследовании наиболее активные соединения с условными шифрами Б-1, Б-8 и Б-12 превосходят по показателям антиаритмических индексов (LD_{50}/ED_{50}) и индексов Шнейдера-Брокка (LD_{10}/ED_{90}) эффективность референс-препаратов (амиодарона, пропранолола, новокаинамида).

5. Выявленные антиаритмическая активность, низкая токсичность, хорошая переносимость, результаты фармакологических и токсикологических исследований свидетельствуют о перспективности разработки на основе соединения Б-12 нового эффективного и безопасного лекарственного средства для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

Степень достоверности. Достоверность представленных в работе результатов подтверждается использованием современных стандартных экспериментальных методов, величиной и однородностью выборок объектов исследования, применением адекватных методов с последующей систематизацией

и статистической обработкой. При подготовке обзора литературы использована современная и актуальная литература по теме диссертационного исследования.

Апробация работы. Основные положения диссертации были представлены и доложены на XXI (Москва, 2014 г.), XXIII (Москва, 2016 г.), XXIV (Москва, 2017 г.), XXV (Москва, 2018 г.) Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство», на V Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2017 г.), на VIII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы – 2017» (Москва, 2017 г.), на IX конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы-2018» (Москва, 2018 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, среди которых 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК России, и входящие в международные базы Web of Science, Scopus, 10 тезисов в материалах российских научных конференций и 2 патента на изобретения.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, проведении большей части экспериментальной работы, анализе и оформлении результатов, публикуемых в научных изданиях, докладах и патентах. Написание диссертации выполнено автором лично.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 147 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 6 глав с изложением проведенных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка использованной литературы. Библиография включает 182 литературных источника, из которых 70 отечественных и 112 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 52 таблицами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведено изучение фармакологических свойств, и дана токсикологическая характеристика 20 оригинальных впервые синтезированных соединений класса N, N – дизамещенных аминок амидов. Методы синтеза разработаны на кафедре химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Института тонких химических

технологий имени М.В. Ломоносова РТУ МИРЭА и защищены патентами РФ на изобретение RU2645080C1 от 15.02.2018 и RU2712638C1 от 02.04.2019 г.

Исследования проведены на 1260 мышах линии Balb/c (самцы и самки, масса тела 18-20 г.), 445 мышах-гибридах F₁(CBAxС₅₇Bl₆) (самцы и самки, масса тела 18-20 г.), 1636 крысах Wistar (самцы и самки, масса тела 180-240 г.), 30 пестрых морских свинок (самцы, масса тела 250-330 г.), которые были получены из ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (филиал «Столбовая»). Животные были здоровы, имели ветеринарный сертификат качества и прошли 14-ти суточный карантин в биоклинике ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

При проведении исследований использовали референс-препараты - широко применяющиеся в кардиологии антиаритмические средства - амиодарон («Кордарон», «Санофи-Авентис Франс», Франция), пропранолол («Анаприлин» «Татхимфармпрепараты», Россия), верапамил («Алкалоид», республика Македония) в готовых лекарственных формах. Все изучаемые соединения при проведении экспериментов применялись в виде водных растворов, приготовленных *ex tempore*.

Исследование «острой токсичности» соединений проведено на мышах линии Balb/c (самцы и самки, масса тела 18-22 г.) при однократном в/б введении с предварительным определением показателей ориентировочных ЛД₅₀ по методу Deichman, Le Blanc и последующим установлением точных показателей токсикометрии ЛД₁₀, ЛД₁₆, ЛД_{50±m}, ЛД₈₄, ЛД₉₀ с использованием метода пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона (Litchfield, J.T. A simplified method of evaluating dose-effect experiments / J.T. Litchfield, F. Wilcoxon // J Pharmacol Exp Ther. – 1949. – Vol. 96. - No 2. - P. 99-113; Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – 2-изд., перераб, и доп. – Л.: Гос. изд. мед, лит., 1963. - 146 с.).

Исследование антиаритмических свойств. Для первичной оценки антиаритмических свойств соединений использовали **аконитиновую модель** аритмии, вызванную в/в введением наркотизированным крысам Wistar (самцы и самки массой 180-240 г.) (уретан 1100 мг/кг, в/б) аконитина гидробромида в дозе

40 мкг/кг. Исследуемые соединения в дозах 1/10-1/100 от ЛД₅₀ (для мышей при в/б введении) и препараты сравнения вводили за 2 мин до введения аконитина. Регистрацию ЭКГ проводили через 3, 5, 10, 15 и 20 минут после введения аконитина на электрокардиографе CARDIOVIT AT-1 VET Schiller (Швейцария).

Эффективность антиаритмического действия изучаемых соединений оценивали по величине латентного периода, по продолжительности аритмии или ее предотвращению. По окончании эксперимента методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону рассчитывали среднеэффективные дозы изучаемых соединений – ЭД₅₀. Для оценки эффективности антиаритмического действия изучаемых соединений и препаратов сравнения использовали антиаритмический индекс (ЛД₅₀/ЭД₅₀) и индекс Шнейдера-Брокка (ЛД₁₀/ЭД₉₀).

При проведении углубленного исследования активности антиаритмического действия наиболее активных из изучаемых веществ использовали различные дозы, способы (в/в и в/ж) и режимы введения (профилактически или с лечебной целью) как на уже применявшейся аконитиновой модели аритмии у крыс, так и на моделях нарушений сердечного ритма, вызванных *хлористым кальцием* (200-250 мг/кг, крысы, в/в) и *хлористым барием* (25 мг/кг, крысы, в/в).

Исследование фармакологических свойств. Проведено исследование влияния наиболее активных соединений на *центральную нервную систему* (продолжительность периода бокового положения мышей под воздействием *этанол* (14 мл/кг 40%, в/б) и *уретана* (1500 мг/кг, в/б), продолжительность гиперкинезов и противосудорожная активность при назначении *ареколина* (25 мг/кг) и *гармина* (10 мг/кг), выраженность стереотипии при введении *апоморфина* (2 мг/кг, в/б), влияние на эффекты *никотина* (7 мг/кг, в/б), *сердечно-сосудистую систему* (влияние на АД и другие показатели). Для исследования *анальгетической активности* применяли тест Рэндалла-Селитто (Ugo Basile, Италия). Изучение влияние соединений на *функциональное состояние почек* проведено в условиях водной нагрузки (Берхин, Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы / Е.Б. Берхин. - М.: Медицина, 1979. - 336 с.).

Для обоснования и оценки целесообразности разработки на основе отобранных в скрининговых исследованиях наиболее активных соединений среди

N, N – дизамещенных аминокамидов лекарственных препаратов для лечения нарушений сердечного ритма были дополнительно проведены следующие исследования: **токсичности на мелких лабораторных** животных при различных способах однократного введения, **кумулятивных свойств** (Lim, R.K. A method for evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / R.K. Lim, K.G. Rink, H.G. Glass // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. - 1961. – No130. P.336-353), **токсикокинетики** (метод «элиминации токсического эффекта» (Давыдов, Б.И. Элиминация цистамина в организме и пролонгирование его радиозащитного действия / Б.И. Давыдов, П.П. Саксонов, В.Н. Черниговский // Проблемы космической биологии. Радиобиологические аспекты реактивности организма в связи с космическими полетами. - М.: Наука, 1971. - С. 137-158), **субхронической токсичности** наиболее активного соединения Б-12, исследование его **мутагенных свойств** (тест Эймса, учет хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих, учет доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей), изучение **репротоксичности, иммунотоксичности** (определение числа АОК в селезенке по методу Ерне, клеточность селезенки на фоне антигенного стимула и с помощью реакции ГЗТ у мышей, как при однократном, так и при курсовом введении) и **аллергизирующих свойств** (изучение анафилактической активности и оценка развития реакции гиперчувствительности III типа на морских свинках).

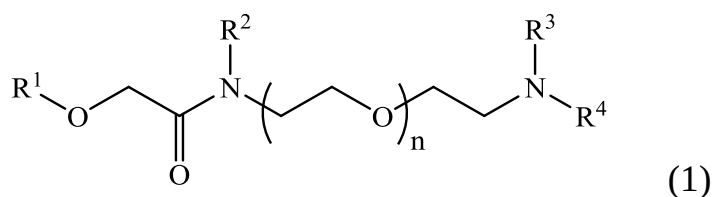
Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационного исследования обеспечивалась обработкой и анализом полученных экспериментальных данных, достаточным количеством животных в контрольных и экспериментальных группах и подтверждалась методами статистической обработки при помощи t-критерия Стьюдента. Статистическими значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистическая обработка экспериментальных результатов проведена с использованием программ MS Excel 2010 (Microsoft, США) и Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) на компьютере Intel® Core™ i7-4700 HQ CPU@ издание Windows 7 профессиональная.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химическое строение, физико-химические свойства и токсичность

N, N – дзамещенных аминокамидов

В рамках исследования изучено 20 оригинальных, впервые синтезированных соединений класса функционально N, N – дзамещенных аминокамидов в виде гидрохлоридов с различными заместителями при аминной, амидной группах, спейсере между ними, и переменной длиной углеродной цепи общей формулы:

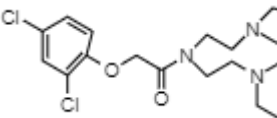
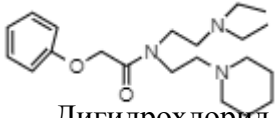
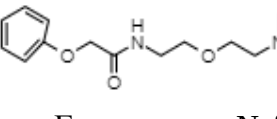


Где меняющиеся радикалы R₁-R₄ варьировали в широких пределах и были представлены как линейными, так и циклическими углеводородами. Структуру всех исследуемых соединений идентифицировали и подтверждали методами химического и физико-химического анализа: инфракрасной (ИК-), ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) ¹H- и ЯМР-¹³C- спектроскопии, масс-спектрометрии, ТСХ. Все соединения были хорошо растворимы в воде и представляли собой порошки белого цвета. Исключением являлись соединения Б-20 и Б-12, которые имели кремовый цвет.

Как показали проведенные исследования, изучаемые соединения оказались малотоксичными при однократном в/б введении мышам линии BALB/c. При этом показатели ЛД₅₀ находились в пределах 96-822 мг/кг. Параллельно с изучаемыми соединениями проводили исследования острой токсичности референс-препаратов (Таблица 1).

Клиническая картина острой интоксикации изучаемых соединений характеризовалась кратковременным возбуждением животных, учащением дыхания, которые сменялись заторможенностью, расстройством походки, адинамией, клонико-тоническими судорогами и гибелью мышей в течение 5-60 минут после введения веществ.

Таблица 1 - Химическое строение, показатели токсичности и антиаритмические индексы наиболее активных соединений и референс-препаратов на аконитиновой модели аритмии

Шифр	Химическое строение	Токсичность при однократном в/б введении мышами <i>Valb/c, мг/кг</i>				<i>ЭД₅₀, мг/кг</i>	<i>АИ (ЛД₅₀/ ЭД₅₀)</i>
		<i>ЛД₁₀</i>	<i>ЛД₁₆</i>	<i>ЛД_{50±m}</i>	<i>ЛД₈₄</i>		
Б-1	 Дигидрохлорид N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(2-пиперидиноэтил)-2-(2,4-дихлорфенокси)ацетамида	60	70	96±3,80	129	0,64	150
Б-8	 Дигидрохлорид N-(2-(диэтиламино)этил)-N-(2-пиперидиноэтил)-2-феноксиацетамида	269	279	310±6,5	342	0,80	388
Б-12	 Гидрохлорид N-{2-[2-(пиперидино)этокси]этил} феноксиацетамид	130	152	230±13,9	330	0,52	442
Референс-препараты							
Амиодарон		281	313	430±12,5	490	6,50	66
Новокаинамид		210	220	300±10,8	375	14,00	21
Пропранолол		56	63	85±3,5	56	3,00	28

Анализ полученных данных показал влияние различных заместителей на показатели токсичности изучаемых соединений, что позволило определить диапазон доз для первичной оценки их антиаритмических свойств и фармакологических эффектов. Установлено, что токсичность N, N – дизамещенных аминок амидов зависит от природы углеродной цепи и характера заместителей в аминок группе, увеличивается в ряду NC₄H₈ (пирролидино) < NC₅H₁₀ (пиперидино) < N(C₂H₅)₂ (диэтиламино) < NC₄H₈O (морфолино).

Наличие в молекуле исследуемого вещества пиперидиновой группы обеспечивает соединению более высокую антиаритмическую активность. Введение в структуру соединения морфолинового фрагмента приводит к заметному снижению антиаритмического эффекта.

Первичная оценка антиаритмических свойств изучаемых соединений на аконитиновой модели нарушений сердечного ритма

Аконитина гидробромид в испытанной дозе 40 мкг/кг при в/в введении моделирует наиболее тяжелые, не совместимые с жизнью нарушения сердечного ритма, что позволяет оценивать антиаритмическую активность в жестких условиях и отбирать наиболее перспективные соединения.

Как показали проведенные исследования, в/в введение аконитина гидробромида вызывает желудочковую экстрасистолию, быстро переходящую в тахисистолию, трепетание и фибрилляцию желудочков, приводящую в более 90% случаев к гибели животных. Аритмия возникала через 1-2 мин после введения аконитина, гибель животных происходила на 10-30 мин (Рисунок 1).

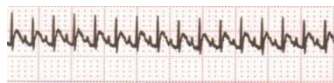
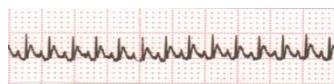
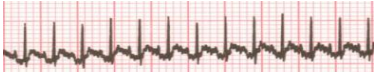
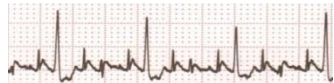
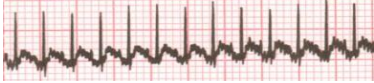
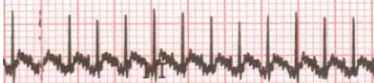
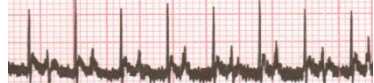
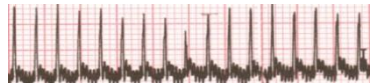
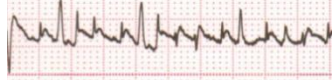
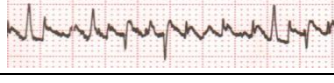
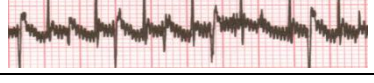
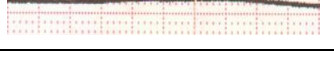
Время	Аконитина гидробромид (40 мкг/кг)	Соединение Б-12 (1 мг/кг) + Аконитина гидробромид (40 мкг/кг)	Соединение Б-8 (2 мг/кг) + Аконитина гидробромид (40 мкг/кг)
Фон			
1 мин			
3 мин			
5 мин			
10 мин			
15 мин			
20 мин			
30 мин			
40 мин			

Рис. 1: Изменения ЭКГ у крысы после в/в введения аконитина гидробромида в дозе 40 мкг/кг и изучаемых соединений Б-12 (1 мг/кг) и Б-8 (2 мг/кг) на аконитиновой модели аритмии.

Введение исследуемых соединений в диапазоне испытанных доз 1/100-1/10 от ЛД₅₀ (для мышей при в/б введении) приводило к 30-100% выживаемости животных при нарушении сердечного ритма, вызванного аконитином.

Некоторые соединения в испытанных дозах увеличивали продолжительность латентного периода возникновения аконитиновой аритмии или полностью предотвращали ее развитие (Таблица 2).

Таблица 2 – Антиаритмические свойства наиболее активных N, N-дизамещенных аминоксидов и референс-препаратов на аконитиновой модели аритмии

Названия и шифр	Экспериментальные условия		Результаты исследований			
	Дозы мг/кг	Кол-во животных	Снятие аритмий, %	Предотвращение аритмий, %	Длительность аритмии, мин	Выживаемость животных, %
Б-1	9,6	5	40	40	18±4,34	80
	4	5	60	80	16±6,76	100
	2	10	100	100	15±5,80	100
	1	10	100	100	10±2,31	100
	0,5	10	80	90	12±3,42	100
Б-8	31	6	50	33	25±3,65	66
	15	5	20	20	20±8,57	100
	5	5	80	40	17±2,45	100
	2	5	100	80	18±5,78	100
	1	10	100	100	15±4,32	100
	0,5	5	80	80	18±7,67	100
Б-12	20	3	66	66	18±5,7	100
	2	5	100	100	15 ±10,2	100
	1	5	100	100	27 ± 9,2	100
	0,25	8	100	80	69 ± 8,9	100
	0,03	6	83	50	95 ± 7,5	100
	0,015	4	75	50	81 ± 7,5	100
	0,008	4	75	50	98 ± 13,2	100
Амиодарон	4	4	75	100	48,0 ± 7,8	100
	5	6	100	100	31,0 ± 5,9	100
	7	5	100	100	53,0 ± 14,4	100
Новокаионамид	5	5	80	30	30±2,30	100
	10	5	80	50	23±4,34	100
	30	5	60	30	27±4,54	100
Пропранолол	2	5	60	50	36,0 ± 8,4	100
	6	6	83	90	47,0 ± 15,2	100
Контроль	-	10	-	-	-	20

Высокая антиаритмическая активность соединений подтверждалась другим использованным критерием - процентом снятых аритмий. Применение данного

критерия свидетельствует о выраженных антиаритмических свойствах изучаемых соединений. Ряд соединений в дозах до 4 мг/кг (соединения Б-1, Б-12, Б-19) в 50-100% случаев снимает аритмии, вызванные введением аконитина гидробромида.

Оценка антиаритмического действия соединений проводилась по величине среднеэффективной дозы ($ЭД_{50}$), предотвращающей или снимающей нарушения сердечного ритма, антиаритмическому индексу (АИ, $ЛД_{50}/ЭД_{50}$) и индексу Шнейдера-Брокка ($ЛД_{10}/ЭД_{90}$), который позволяет более точно охарактеризовать фармакологическую активность препаратов, терапевтическую широту и перспективность создания на их основе лекарственных средств.

Изучение антиаритмических свойств наиболее активных соединений на различных моделях нарушений сердечного ритма

Проведенные исследования по скринингу веществ, обладающих антиаритмической активностью среди функционально N, N - дизамещенных аминомидов, подтвердили высокую активность у соединений Б-1, Б-8, Б-12 при углубленном изучении на *аконитиновой модели* нарушений сердечного ритма. В таблице 3 представлены обобщенные данные и сравнительная характеристика антиаритмического действия наиболее активных соединений и референс-препаратов на различных моделях нарушения сердечного ритма.

Таблица 3 – Антиаритмическая активность отобранных соединений и референс-препаратов на различных моделях нарушения сердечного ритма

<i>Показатели токсичности и эффективности антиаритмического действия</i>	<i>Б-1</i>	<i>Б-8</i>	<i>Б-12</i>	<i>Амиодарон</i>	<i>Новокаина мид</i>	<i>Пропранолол</i>	<i>Верапамил</i>
$ЛД_{50}$	96±3,8	310±6,5	230±13,9	430±12,5	300±10,8	85±3,5	
<i>Аконитин (40 мкг/кг), $ЭД_{50}$</i>	0,64	0,8	0,52	6,5	14	3	
<i>АИ ($ЛД_{50}/ЭД_{50}$)</i>	117	114	319	86	21	28	
<i>Индекс Шнейдера-Брокка ($ЛД_{10}/ЭД_{90}$)</i>	158	727	520	21	12	8	
<i>CaCl₂, (250 мг/кг), Доза, мг/кг / % выживших животных</i>	2/80 1/100	5/30 2/70	2/100 0,5/80				1/20 3/90
<i>BaCl₂, (25 мг/кг), $ЭД_{50}$</i>	0,82	2,7	0,72	5,0			

Полученные результаты свидетельствуют о том, что отобранные при скрининге соединения обладают выраженной антиаритмической активностью, превосходящей по показателям антиаритмического индекса и индекса Шнейдера-Брокка эффективность референс-препаратов – амиодарона (АИ=66), новокаинамида (АИ=21), пропранолола (АИ=28). Наиболее активное соединение Б-12 обладает выраженной антиаритмической активностью, превосходящими показателями АИ амиодарона и пропранолола в 6,7 и 15,6 раз.

Исследование антиаритмического действия при в/ж введении на модели аконитиновой аритмии у крыс Wistar показало, что при данном способе введения сохраняются антиаритмические свойства соединений. Отмечается более легкое течение аритмии, сокращении ее продолжительности и увеличение выживаемости животных.

Исследование антиаритмических свойств отобранных при скрининге соединений на хлоридкальциевой модели нарушений сердечного ритма показало высокую антиаритмическую активность изучаемых соединений (Рисунок 2).

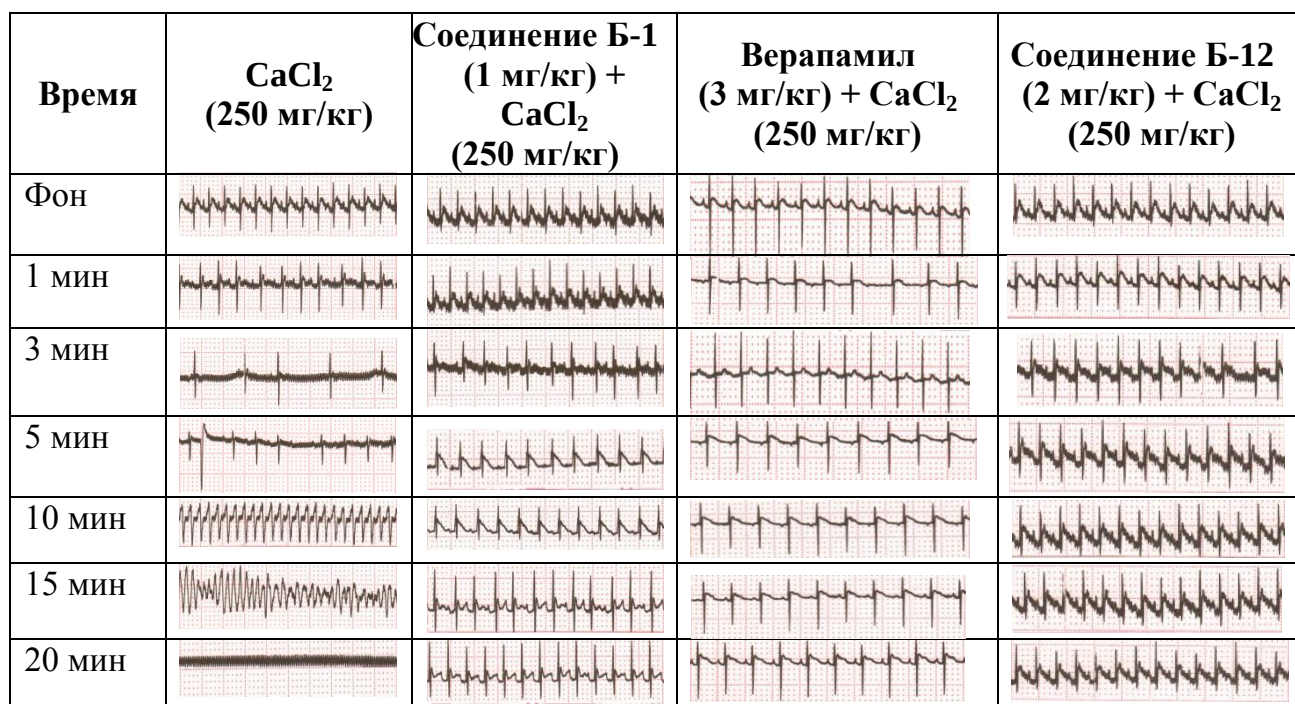


Рис. 2: Влияние соединений Б-1 (1 мг/кг), Б-12 (2 мг/кг) и верапамила (3 мг/кг) на изменения ЭКГ после в/в введения CaCl₂ в дозе 250 мг/кг.

Результаты исследований на модели аритмии у крыс, вызванной в/в введением бария хлорида (25 мг/кг) показали, что наиболее выраженной антиаритмической активностью обладает соединение Б-12. Показатель ЭД₅₀ для

данного соединения был наименьшим и составил 0,72 мг/кг, что превышает АИ амиодарона в 3,7 раз и доказывает его высокую эффективность антиаритмического действия. ЭКГ представлены на рисунке 3.

Особенности антиаритмического действия исследуемых соединений заключаются в том, что они одновременно обладают рядом специфических свойств, свойственных лекарственным средствам для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма различных групп. Так, отобранные при скрининге на аконитиновой модели нарушений сердечного ритма наиболее активные соединения Б-1, Б-8 и Б-12, проявили выраженные антиаритмические свойства как на модели хлоридкальциевой аритмии, так и на модели хлоридбариевой аритмии и превосходили по показателям антиаритмического индекса референс-препараты, широко используемые в клинической практике.

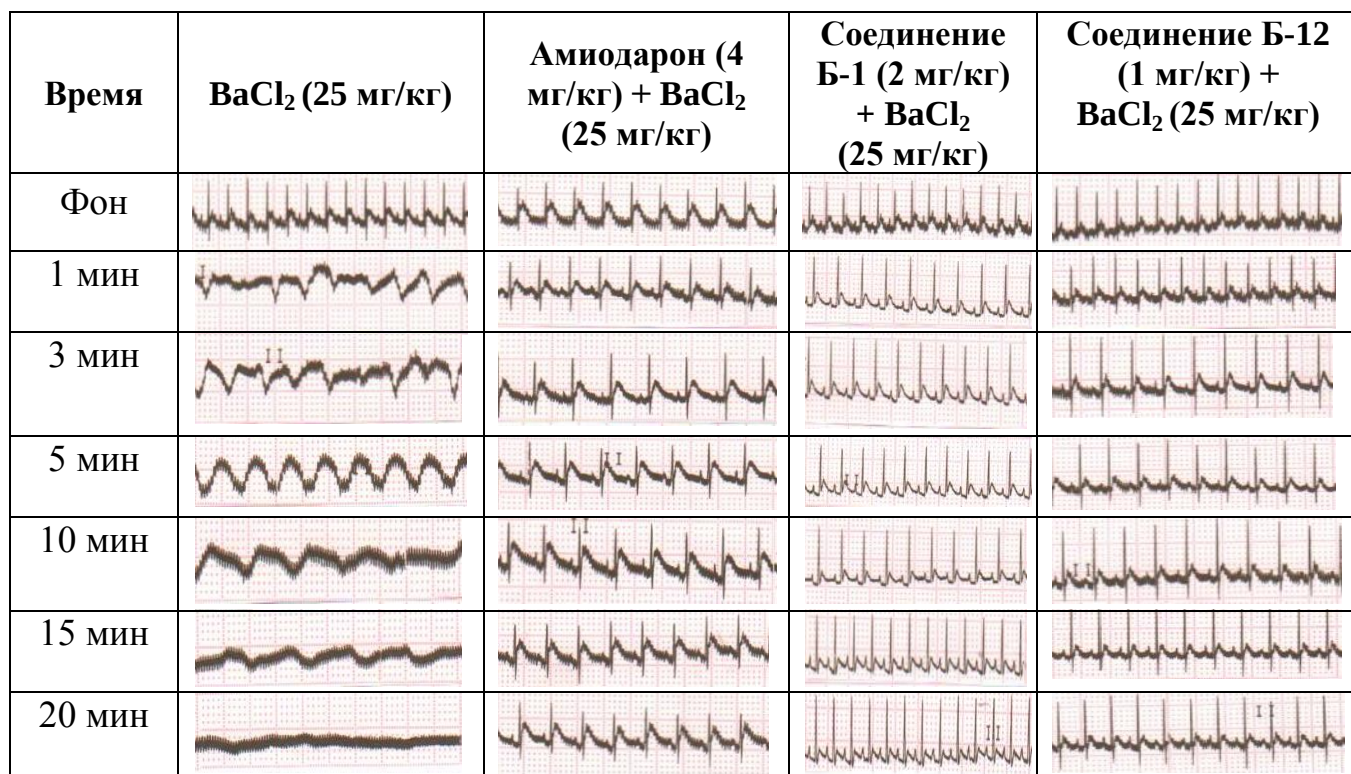


Рис. 3: Влияние соединений Б-1 (2 мг/кг), Б-12 (1 мг/кг), амиодарона (4 мг/кг) на изменения показателей ЭКГ у крысы после в/в введения BaCl₂ в дозе 25 мг/кг.

Исследование фармакологических свойств соединений с выраженными антиаритмическими свойствами

В связи с перспективностью дальнейшей разработки лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма на основе отобранных при скрининге активных соединений представляло интерес изучение их

некоторых фармакологических свойств и исследование их влияния на различные системы организма в эксперименте.

Результаты анализа действия отобранных соединений с условными шифрами Б-1, Б-8 и Б-12 на функциональное состояние ЦНС свидетельствуют об увеличении продолжительности наркотического сна, вызванного уретаном (1500 мг/кг) и этанолом (14 мл/кг) под влиянием соединения Б-8 в испытанных дозах. Для соединения Б-12 установлено достоверное сокращение продолжительности наркотического сна (Таблица 4).

Как показали проведенные исследования антиковульсивных свойств, изучаемые соединения не влияют на чувствительность М-холинорецепторов к ареколину, не изменяют длительность гиперкинезов, вызванных гармином. Также не влияют на изменения возникновения судорог при воздействии никотина, что может свидетельствовать об отсутствии влияния соединений на холинергическую нейротрансмиссию. Введение исследуемых соединений не показало статистически значимого влияния на апоморфиную стереотипию.

Таблица 4 - Фармакологическая активность соединений, обладающих наиболее выраженными антиаритмическими свойствами

Фармакологические эффекты	Б-1	Б-8	Б-12
Влияние на ЦНС:			
<i>Наркотическое действие</i>			
Этанол 40% 14 мл/кг	-	↑	↓
Уретан 1500 мг/кг	-	↑	↓
<i>Противосудорожная активность</i>			
Ареколин 0,1% 25 мг/кг	↓	↓	↓
Гармин 0,1% 10 мг/кг	-	↓	↓
Никотин 7 мг/кг	↑	-	-
<i>Стереотипное поведение</i>			
Апоморфин 2 мг/кг	-	-	-
Анальгетическая активность	↓	↓	↓
Влияние на функциональное состояние почек	-	-	-
Влияние на артериальное давление	-	-	-

*Условные обозначения: ↓ - уменьшение, ↑ - усиление, - отсутствие влияния

Установлено, что исследуемые соединения обладают слабо выраженной анальгетической активностью, в дозах 1/10 от ЛД₅₀ для мышей при в/б введении также не оказывают заметного влияния на функциональное состояние почек у крыс в условиях водной нагрузки, в испытываемых терапевтических дозах уровень

артериального давления у животных практически не изменялся, гипо и гипертензивных эффектов не выявлено.

Токсикологическая характеристика наиболее активных соединений

При токсикологическом изучении обладающие выраженными антиаритмическими свойствами вещества оказались малотоксичными. В соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации опасности и маркировки химических веществ (GHS) изучаемые соединения, по показателям ЛД₅₀ при однократном введении лабораторным животным, можно отнести к III-IV классу токсичности и опасности химических веществ.

Результаты метода «элиминации токсического эффекта» показали, что уровни остаточных доз соединений Б-1, Б-8 и Б-12, соответствующие периоду полувыведения ($T_{1/2}$), составили 2,06; 3,22 и 2,11 часа соответственно. К 5 часу наблюдения в организме мышей остается 0,2% соединения Б-8, 0,4% соединения Б-12 и лишь 0,1% соединения Б-1 от введенной дозы.

Результаты проведенных исследований субхронического эксперимента при введении соединения Б-12 (в/б, ежедневно) в течение месяца крысам в дозах 13 и 26 мг/кг (10-ти и 20-кратные предполагаемые высшие суточные дозы для человека) не установили влияния на общее состояние и поведение животных, гематологические и биохимические показатели крови. Данные макроскопического исследования и микроскопического анализа, полученные после эвтаназии подопытных животных, свидетельствуют о том, что токсического поражения внутренних органов и признаков местнораздражающего действия при длительном в/б введении соединения Б-12 на протяжении месяца не выявлено.

При изучении эмбриотоксичности и тератогенности соединения Б-12 при в/б введении беременным крысам с 1 по 19 день гестации в испытанных дозах 13 и 26 мг/кг не установлено его влияния на количество родившихся крысят и динамику массы тела крысят на протяжении первого месяца жизни. Смертность крысят в опытной и контрольной группе отсутствовала. При макроскопическом осмотре и на стандартных разрезах по Вильсону-Дыбану плодов, подвергавшихся в пренатальном периоде воздействию соединения Б-12 в испытанных дозах, а также группы контроля, не выявлено каких-либо уродств или пороков развития

внутренних органов и костного скелета. Показатели постнатального развития в опытных и контрольной группах при этом практически не отличались.

При оценке репродуктивной токсичности соединения Б-12 в дозе 13 мг/кг не выявлено уменьшения числа беременных крыс опытных групп по сравнению с контролем.

При изучении мутагенности наиболее активных соединений Б-1, Б-8, Б-12 не установлено проявлений мутагенного потенциала ни у исследуемых соединений, ни у их метаболитов в тесте Эймса на индикаторных штаммах *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 и TA1537. Наиболее активное соединение Б-12 не вызывает индукции доминантных летальных мутаций в зрелых спермиях, поздних и ранних сперматидях, не является мутагеном при в/б введении мышам-гибридам F1 (СВАхС57Вl6) в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей.

Соединение Б-12 при однократном и многократном в/б введении в испытанных 10-ти и 20-кратных предполагаемых высших суточных терапевтических дозах, рекомендованных для человека, не оказывает влияния на количество антителообразующих клеток и клеточность селезенки, а также не вызывает реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей, и, следовательно, не оказывает влияния на гуморальный и клеточный иммунитет.

Соединение Б-12, обладающее наибольшей антиаритмической активностью, не проявляет кумулятивных свойств и не обладает аллергенным потенциалом.

Подводя итоги исследований по поиску новых препаратов для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма среди соединений класса N, N – дизамещенных аминок амидов следует отметить, что выявленные при скрининге наиболее активные вещества обладают выраженными антиаритмическими свойствами не уступающими, а в ряде случаев превосходящими по эффективности референс-препараты, такие как: амиодарон, пропранолол, новокаиnamид, верапамил. Их высокая антиаритмическая активность, хорошая переносимость, низкая токсичность и достаточно большой период полувыведения, установленные при изучении токсикокинетики, отсутствие мутагенных свойств и результаты предварительного

фармакодинамического изучения соединений Б-1, Б-8 и Б-12 свидетельствуют о целесообразности разработки на их основе новых высокоэффективных лекарственных средств для лечения и профилактики нарушений сердечного ритма.

ВЫВОДЫ

1. Впервые синтезированные оригинальные функционально N, N – дизамещенные аминокамиды являются малотоксичными веществами, ряд из которых обладает выраженной антиаритмической активностью, сопоставимой, и в ряде случаев, превосходящей активность референс-препаратов - известных антиаритмических лекарственных средств.

2. Наличие у N, N - дизамещенных аминокамидов пиперидина в качестве заместителя в аминогруппе обеспечивает соединениям более выраженную антиаритмическую активность.

3. Токсичность N, N - дизамещенных аминокамидов зависит от химической структуры углеродной цепи, характера заместителей у аминного атома азота, уменьшаясь в ряду пиперидино > диэтиламино > морфолино, строения ацильной группы, количества и расположения фенильных радикалов.

4. Отобранные при скрининговых исследованиях на моделях аритмий у лабораторных животных наиболее активные соединения Б-1, Б-8 и Б-12 обладают выраженными антиаритмическими свойствами при назначении, как с лечебной, так и профилактической целью. Указанные вещества малотоксичны и превосходят по показателям антиаритмических индексов (LD_{50}/ED_{50}) и индексов Шнейдера-Брокка (LD_{10}/ED_{90}) эффективность референс-препаратов, что делает их перспективными для разработки на их основе новых антиаритмических лекарственных средств.

5. Выраженная антиаритмическая активность, относительно низкая токсичность, хорошая переносимость при длительном назначении, отсутствие мутагенных, аллергизирующих свойств, результаты исследований по изучению репротоксичности, иммунотоксичности, токсикокинетики, а также ряд

фармакологических свойств свидетельствуют о целесообразности и перспективности разработки на основе соединения Б-12 нового безопасного и высокоэффективного препарата для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты проведенных исследований по поиску антиаритмических средств среди впервые синтезированных N, N – дизамещенных аминоксидов, а также углубленного изучения на различных моделях нарушения сердечного ритма особенностей антиаритмического действия выявленных при скрининге наиболее активных соединений (Б-1, Б-8, Б-12), свидетельствуют о важности и перспективности разработки на их основе новых высокоэффективных лекарственных средств для лечения и профилактики нарушений сердечного ритма.

2. Установленные зависимости токсичности и антиаритмической активности от химической структуры веществ в ряду N, N – дизамещенных аминоксидов позволяют наметить пути дальнейшего направленного синтеза соединений с низкой токсичностью и высокой антиаритмической активностью данного класса химических веществ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Патенты

1. Патент № 2645080 С1 Российская Федерация, МПК С07С 233/02, С07С 233/04, С07С 233/11. N, N-бис(2-(диалкиламино)этил)карбоксамиды и их дигидрохлориды, проявляющие антиаритмическую активность, и фармацевтические композиции на их основе: № 2017125047: заявл. 13.07.2017 : опубл. 15.02.2018 / Е.Я. Борисова, Д.К. Хоанг, **О.С. Калдыркаева**, Е.В. Арзамасцев, Н.Ю. Борисова, Н.Ю. Асилова, О.А. Терехова, Е.Ю. Афанасьева, Е.Л. Левицкая.

2. Патент № 2712638 С1 Российская Федерация, МПК С07С 235/34, С07D 295/145, С07D 295/15. N-(2-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамиды и их гидрохлориды, обладающие антиаритмической активностью, и фармацевтические композиции на их основе: № 2019109598: заявл. 02.04.2019 : опубл. 30.01.2020 / Н.Ю. Борисова, Е.Ю. Афанасьева, Е.Я. Борисова, Е.В. Арзамасцев, А.В. Крылов, В.К. Лесников, Е.Е. Виноградова, Д.Б. Виноградов, Н.Ю. Асилова, **О.С. Калдыркаева**, О.А. Терехова, Е.Л. Левицкая, Э.В. Кудрявцева, В.П. Полуэктова, Т.В. Гайсинюк, А.Ш. Амбарцумян.

Патент № RU2712638C1 награжден Дипломом Федеральной службы по интеллектуальной собственности в номинации «100 лучших изобретений России за 2019 год и первое полугодие 2020 года».

Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

3. Иванова, А.И. Синтез и биологическая активность N-(2-аминоэтил)-N-(2-ацилоксилокексил)карбоксамидов циклогексанового ряда / А.И. Иванова, Н.Ю. Борисова, Е.Я. Борисова, Г.А. Федорова, Г.А. Васильева, Е.Ю. Афанасьева, Е.В. Арзамасцев, **О.С. Самарова (Калдыркаева)** // Известия Академии наук. Серия химическая, 2015. - С. 92-98.
4. **Калдыркаева, О.С.** Токсичность и биологическое действие новых N-замещенных аминоксидов / О.С. Калдыркаева, Е.В. Арзамасцев, Е.Я. Борисова, О.А. Терехова, Е.Ю. Афанасьева, Н.Ю. Борисова, Е.Л. Левицкая, Э.В. Кудрявцева, Т.В. Гайсинюк // Токсикологический вестник, №4 (151). – М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ, 2018. - с. 46-49.
5. Хоанг, Д.К. Синтез и биологическая активность N-(2-аминоэтил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)карбоксамидов арилалкилатического ряда / Д.К. Хоанг, Е.Я. Борисова, Н.Ю. Борисова, Н.Ю. Асимова, **О. С. Калдыркаева**, Е.В. Арзамасцев, О.А. Терехова, Е.Ю. Афанасьева, Е.Л. Левицкая // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2018. – № 1. – С. 131-136.
6. **Калдыркаева, О.С.** Антиаритмические свойства и токсикологическая характеристика N-(2-(2-(диалкиламино)этокси)этил)карбоксамидов / О.С. Калдыркаева, Е.В. Арзамасцев, О.А. Терехова, Е.Ю. Афанасьева, Е.Л. Левицкая, Э.В. Кудрявцева, В.П. Полуэктова, Т.В. Гайсинюк, Е.Я. Борисова, Н.Ю. Борисова, Н.Ю. Асимова, Е.М. Зубин, А.В. Крылов // Кардиологический вестник, 2022. - № 17(2). – С. 47-54.

Тезисы докладов

7. **Самарова (Калдыркаева), О.С.** Биологические свойства и токсикологические характеристики функционально N-замещенных аминоксидов / О.С. Самарова, Е.Ю. Афанасьева, Е.В. Арзамасцев, О.А. Терехова, Е.Ю. Афанасьева // Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2014. - С. 323.
8. **Калдыркаева, О.С.** Поиск антиаритмических средств среди производных N, N – дизамещенных аминоксидов / О.С. Калдыркаева, Е.В. Арзамасцев // Тезисы V Евразийский конгресс кардиологов. Евразийский кардиологический журнал, 2017. - №3. - С. 129 [Электронный ресурс].
9. Хоанг, Д.К. Разработка методов синтеза вторичных триаминов / Д.К. Хоанг, Н.Ю. Борисова, **О.С. Калдыркаева** // Материалы VIII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы – 2017». – М.: Издательство «Перо», 2017. - С. 630 [Электронный сборник].
10. **Калдыркаева, О.С.** Фармакологические свойства и токсикологическая характеристика функционально N-замещенных аминоксидов / О.С. Калдыркаева, Е.В. Арзамасцев, Е.Я. Борисова, Д.К. Хоанг, Н.Ю. Борисова // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов/Главный редактор Чучалин А.Г.-М.: Видокс, 2016. - С. 180.
11. **Калдыркаева, О.С.** Антиаритмическая активность функционально N-замещенных аминоксидов / О.С. Калдыркаева, Е.В. Арзамасцев, Терехова О.А. // Сборник материалов XXIV Российский национальный конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов/Главный редактор Чучалин А.Г.-М.: Видокс, 2017. - С. 98.
12. **Калдыркаева, О.С.** Токсичность новых N-замещенных аминоксидов / О.С. Калдыркаева // Сборник материалов XXIV Российский национальный конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов/Главный редактор Чучалин А.Г.-М.: Видокс, 2017. - С. 98.
13. **Калдыркаева, О.С.** Хлоридкальциевая модель нарушений сердечного ритма при скрининге потенциальных антиаритмиков / О.С. Калдыркаева, Е.Я. Борисова, Д.К.

Хоанг, Е.В. Арзамасцев // Сборник материалов XXV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов/Главный редактор Чучалин А.Г.-М.: Видокс, 2018. - С. 70.

14. **Калдыркаева, О.С.** Безопасность потенциальных лекарственных препаратов в доклинических исследованиях токсичности / О.С. Калдыркаева // Сборник материалов XXV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов/Главный редактор Чучалин А.Г.-М.: Видокс, 2018. - С. 70.

15. **Калдыркаева, О.С.** Неинвазивное измерение кровяного давления лабораторных животных в доклинических исследованиях / О.С. Калдыркаева, Е.В. Арзамасцев // Сборник материалов XXV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов/Главный редактор Чучалин А.Г.-М.: Видокс, 2018. - С. 70.

16. Хоанг, Д.К. Синтез и биологическое действие алифатических диаминоамидов / Д.К. Хоанг, В.К. Лесников, **О.С. Калдыркаева** [и др.] // Материалы IX конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы-2018». - М.: Издательство «Перо», 2018. - С. 711 [Электронный ресурс].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АИ – антиаритмический индекс

АОК – антителообразующие клетки

в/б, в/в, в/ж – внутрибрюшинное, внутривенное, внутрижелудочное введение

ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

ЛД₅₀ - полуметальная доза, средняя доза вещества, вызывающая гибель половины используемых в эксперименте животных

T_{1/2} – период полувыведения

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЦНС – центральная нервная система

ЭД₅₀ - доза вещества, которая обеспечивает требуемый результат у половины (50%) используемых в эксперименте животных