

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 30 марта 2023 года № 04

О присуждении **Калдыркаевой Ольге Сергеевне**, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Фармакологические свойства и токсикологическая характеристика функционально N, N – дизамещенных аминоксидов» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 26 января 2023 г. (протокол № 03) диссертационным советом 24.1.183.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», 125315 Москва, ул. Балтийская, 8, приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель - Калдыркаева Ольга Сергеевна, дата рождения 09.11.1988 г.

В 2010 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пензенский государственный университет» по специальности «Фармация».

В 2021 г. окончила аспирантуру ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России).

Работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории лекарственной токсикологии НИИ экспериментальной кардиологии им.

академика В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Диссертация выполнена в лаборатории лекарственной токсикологии НИИ экспериментальной кардиологии им. академика В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Научный руководитель:

Арзамасцев Евгений Вениаминович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией лекарственной токсикологии Института экспериментальной кардиологии им. академика В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Ревазова Юлия Анатольевна - доктор биологических наук, профессор, 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, отдел генетической токсикологии, главный научный сотрудник;

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

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Заборовским Андреем Владимировичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фармакологии лечебного факультета, указала, что диссертация Калдыркаевой Ольги Сергеевны является законченной научно-

исследовательской работой, содержащей решение актуальной научной задачи по поиску и созданию антиаритмического лекарственного препарата, что представляет важное практическое значение для фармакологии и клинической фармакологии. По своей актуальности, научной новизне, объему, качеству и методологическому уровню выполненных исследований диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г.(с изменениями в редакции постановления Правительства №426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Калдыркаева О.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 16 печатных работ, в том числе по теме диссертации – 16, из них опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 4, все в журналах, индексируемых базах данных Web of Science, Scopus, 2 патента на изобретения и 10 тезисов в материалах российских научных конференций.

В журнале «Известия академии наук. Серия химическая» опубликованы 2 статьи общим объемом 13 страниц, в журнале «Токсикологический вестник» - 1 статья общим объемом 4 страницы, в журнале «Кардиологический вестник» - 1 статья общим объемом 8 страниц. В статьях представлены собственные результаты и анализ результатов экспериментальных исследований, выполненных при непосредственном участии автора.

Наиболее значимые работы:

1. 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.
2. 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), 2018. С. 46-49.
3. Синтез и биологическая активность N-(2-аминоэтил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)карбоксамидов арилалифатического ряда / Д.К. Хоанг, Е.Я. Борисова, Н.Ю. Борисова, Н.Ю. Асилова, **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.
 4. 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. Асилова, Е.М. Зубин, А.В. Крылов // Кардиологический вестник, 2022. - № 17(2). – С. 47-54.
 5. 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.
 6. 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.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

– на диссертацию: заключение организации, в которой выполнялась работа – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

– на автореферат: из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от д.м.н., профессора, заместителя генерального директора по экспертизе лекарственных средств В.А. Меркулова; из ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от д.м.н., профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней М.В. Журавлевой; из Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России от д.б.н., зав. лабораторией радиационной фармакологии М.В. Филимоновой; из ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России от д.м.н., профессора кафедры фармакологии А.И. Венгеровского.

В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, высокий методический уровень работы, практическая значимость; все отзывы положительные, критических замечаний нет. Отзывы содержат заключение о соответствии работы критериям кандидатской диссертации; указывается, что автор диссертации достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Ревазова Юлия Анатольевна – специалист в области токсикологии, генотоксикологии, оценки безопасности новых соединений.

Козлов Иван Генрихович – специалист в области экспериментальной фармакологии, иммунофармакологии, фармакологии воспаления, онкофармакологии.

Работа Калдыркаевой О.С. посвящена изучению токсичности и исследованию фармакологических свойств 20 оригинальных впервые синтезированных соединений класса функционально N, N – дизамещенных аминоксидов, определению зависимости структура - активность. В рамках работы проведено углубленное исследование антиаритмических свойства 3 наиболее активных соединений, изучена субхроническая токсичность, репротоксичность, иммунотоксичность, аллергенность, мутагенные свойства, получены данные первичной токсикокинетики.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилю работы Калдыркаевой О.С. соответствуют научные исследования кафедры фармакологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная идея о перспективности разработки на основе наиболее активного соединения класса функционально N, N – дизамещенных аминоксидов лекарственного препарата для лечения нарушений ритма сердца;

получены результаты, подтверждающие антиаритмическое действие соединений класса функционально N, N – дизамещенных аминоксидов на нескольких моделях аритмий.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

установлено, что при однократном введении лабораторным животным отобранные наиболее активные соединения обладают низкой токсичностью;

установлено, что наиболее активные соединения хорошо переносятся при длительном применении и не обладают мутагенными, аллергенными, иммуотоксическими и репротоксическими свойствами;

получено подтверждение антиаритмического действия N, N – дизамещенных аминокамбифенов на аконитиновой, хлоридкальциевой и хлоридбариевой моделях аритмии;

определены направления поиска соединений с антиаритмическими свойствами в ряду N, N – дизамещенных аминокамбифенов;

установлена зависимость «химическая структура - активность» для направленного химического синтеза новых оригинальных биологически активных соединений.

Применительно к проблематике диссертации эффективно с получением обладающих новизной результатов использованы: модели аритмий, вызванные внутривенным введением аконитина гидробромида, кальция хлорида и бария хлорида у крыс, современные методологические подходы к изучению фармакологических свойств и токсикологических исследований.

Установлено, что токсичность N, N – дизамещенных аминокамбифенов зависит от заместителей при аминной и амидной группе в углеродной цепи и снижается в ряду пиперидино > диэтиламино > морфолино;

показано, что отобранные в скрининговом исследовании наиболее активные соединения с условными шифрами Б-1, Б-8 и Б-12 превосходят по показателям антиаритмических индексов (ЛД₅₀/ЭД₅₀) и индексов Шнейдера-Брокка (ЛД₁₀/ЭД₉₀) эффективность референс-препаратов;

показано, что наличие у N, N - дизамещенных аминокамбифенов пиперидина в качестве заместителя в аминогруппе приводит к повышению антиаритмической активности соединений;

выявлена выраженная антиаритмическая активность соединений класса N, N – дизамещенных аминокамидов, сопоставимая и, в ряде случаев, превосходящая широко применяемые в кардиологической практике лекарственные средства;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что представлены рекомендации дальнейшего изучения выявленных наиболее активных соединений в ряду N, N – дизамещенных аминокамидов с целью создания нового высокоэффективного лекарственного средства для лечения и профилактики нарушений сердечного ритма.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ: высокая степень достоверности представленных в работе результатов подтверждена использованием современных стандартных экспериментальных методов, выполненных на сертифицированном оборудовании, величиной и однородностью выборок объектов исследования, применением адекватных методов с последующей систематизацией и статистической обработкой;

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе и обобщении передового отечественного и зарубежного опыта, а также на экспериментальных данных;

использованы современные методики сбора и статистической обработки исходной и полученной информации; сопоставление авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Положения и выводы обоснованы полученными результатами.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в подготовке диссертационной работы. Соискатель является основным исполнителем проведенного исследования на всех этапах: изучения литературы по теме работы, проведения экспериментальной части и анализа полученных

результатов, статистической обработки, формулирования выводов. При активном участии соискателя подготовлены публикации по результатам работы.

В ходе защиты критических замечаний высказано не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета (приведены в стенограмме).

На заседании 30 марта 2023 года диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии – оценки фармакологических и токсикологических свойств новых соединений с антиаритмической активностью, функционально N, N - дизамещенных аминокамидов, присудить Калдыркаевой Ольге Сергеевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 20 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (д.м.н. – 11, д.б.н. – 9), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 20, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного
совета 24.1.183.01
академик РАН

Сергей Борисович Середенин

Ученый секретарь
диссертационного
совета 24.1.183.01
профессор

Елена Артуровна Вальдман



30 марта 2023 г.