О Т З Ы В

официального оппонента доктора биологических наук, профессора, Ревазовой Юлии Анатольевны на диссертационную работу Калдыркаевой Ольги Сергеевны на тему «Фармакологические свойства и токсикологическая характеристика функционально N, N – дизамещенных аминоамидов», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационной работы

Поиск новых лекарственных препаратов всегда был и остается важнейшей задачей современной медицины. Диссертационная работа Калдыркаевой Ольги Сергеевны посвящена изучению антиаритмических свойств и оценке токсичности впервые синтезированных оригинальных соединений класса N, N – дизамещенных аминоамидов. Потребность в безопасных и эффективных антиаритмических лекарственных средствах достаточно высока и является одной из самых актуальных проблем современной фармакотерапии.

Диссертационная работа Ольги Сергеевны Калдыркаевой представляется современной и актуальной, поскольку создает фундаментальные основы для дальнейшего изучения и внедрения в кардиологическую практику соединения с условным шифром Б-12, отобранного по результатам исследования.

Научная новизна

Автор диссертационной работы впервые изучила токсикологию новых синтезированных соединений, провела оценку зависимости токсичности веществ от химического строения в рамках парадигмы «структура – эффект», по результатам скрининговых исследований впервые провела отбор соединений с выраженными антиаритмическими свойствами и низкой токсичностью, впервые изучила фармакологические свойства препаратов и их влияние на различные системы организма в эксперименте.

Научно-практическая значимость

В результате экспериментального поиска среди производных N, N – дизамещенных аминоамидов новых веществ, обладающих антиаритмической

активностью и безопасных при применении, была сформирована база данных соединений, обладающих выраженной антиаритмической активностью и другими фармакологическими свойствами. Выявленные значимые признаки высокого уровня антиаритмических эффектов используются для направленного синтеза и поиска новых высокоэффективных соединений.

В результате исследований автором диссертационной работы обнаружено соединение Б-12, которое по широте фармакологического действия превосходит референс-препараты. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости подготовки материалов углубленных доклинических исследований для регистрации потенциально нового лекарственного вещества.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования получены с помощью широкого набора адекватных современных методов, с использованием современного оборудования. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием общепринятых в медико-биологических исследованиях методов математической статистики. Сделанные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам диссертационной работы.

Общая характеристика работы

Диссертация выстроена по классическому образцу, состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Библиография включает в себя 182 литературных источника, в том числе 70 отечественных и 112 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 52 таблицами и 12 рисунками.

Во введении указаны актуальность темы исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно анализируется современное состояние рассматриваемых в работе проблем, приведена обновленная классификация антиаритмических препаратов, очерчивается ряд нерешенных вопросов в ходе проведенных ранее исследований, а также обосновываются цель и задачи работы. Замечаний нет.

Во второй главе «Материалы и методы» описаны экспериментальные модели, лабораторные животные, исследуемые соединения и референс-препараты. Автором выполнены экспериментальные исследования на различных видах лабораторных животных, постановка которых продумана, последовательна, логична и полностью описана. Следует отметить широкий набор методов для оценки не только токсичности, но и, так называемых, отдаленных эффектов (мутагенности, эмбриотоксичности, тератогенности и ряда других). Это крайне важно в рамках «негативного скрининга», поскольку вещества с нежелательной активностью на ранних стадиях отбора фармакологически активных веществ могут быть удалены из дальнейших исследований.

Третья глава посвящена описанию химического строения изучаемых соединений, оценке результатов параметров токсичности и первичного скрининга, полученных на аконитиновой модели аритмии. Известно, что аконитина гидробромид в испытанной дозе 40 мкг/кг при внутривенном введении моделирует наиболее тяжелые, не совместимые с жизнью нарушения сердечного ритма у человека. Это позволило автору оценивать антиаритмическую активность изучаемых веществ в жестких условиях и отбирать для дальнейшей разработки только перспективные вещества. Автором проанализирована зависимость токсичности и антиаритмической активности от химического строения 20-ти изучаемых веществ.

В четвертой главе дано описание исследований антиаритмических свойств на различных моделях нарушения сердечного ритма (хлоридбариевой и хлоридкальциевой). Среди отобранных веществ наибольшей активностью обладают соединения с условным шифром Б-1, Б-8 и Б-12.

В пятой главе автор в связи с перспективой разработкой лекарственных препаратов для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма, на основе отобранных при скрининге веществ, изучил фармакологические свойства этих соединений на классических моделях.

В шестой главе при токсикологическом изучении автором установлено, что активные в антиаритмическом отношении соединения исследуемого класса веществ являются малотоксичными при однократном введении лабораторным животным, хорошо переносятся при повторном введении, не обладают мутагенными свойствами, репротоксичностью, эмбриотоксичностью и иммунотоксичностью. Следует подчеркнуть, что проведенные исследования в значительной степени отвечают необходимым в рамках доклинической оценки лекарственных препаратов. Для полных доклинических исследований необходимо по ряду активностей добавить некоторые методы, но то, что уже сделано позволяет автору вполне аргументированно заявить об отсутствии нежелательных активностей у выбранных ею препаратов.

В разделе «Заключение» в кратком виде приводятся основные результаты работы. Выводы представляют собой обобщенные результаты исследования, полностью соответствуют поставленным задачам диссертационной работы.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Положения о присуждении ученых степеней (пункт 25), соответствует разделам и положениям диссертации.

Основные результаты диссертации отражены в 16 научных работах, включающих 2 патента на изобретение, 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 10 тезисов материалов научных конференций и съездов.

Полученные данные имеют большое практическое значение, так как на основе отобранных соединений предполагается дальнейшая разработка высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. Работа подробно проиллюстрирована рисунками и таблицами.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Существенные замечания к проведенному исследованию и диссертации отсутствуют. Два вопроса. Насколько экономичнее синтез ваших препаратов по сравнению с уже имеющимися? И второй: что необходимо сделать для полной доклинической оценки вашего препарата?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Калдыркаевой Ольги Сергеевны «Фармакологические свойства и токсикологическая характеристика функционально N, N – дизамещенных аминоамидов» является законченной научно-исследовательской работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по поиску и созданию антиаритмического лекарственного препарата, что имеет существенное практическое значение для фармакологии.

По научной новизне, актуальности, 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.

Официальный оппонент – главный научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, доктор биологических наук наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ

Ревазова Юлия Анатольевна

27.02.2023г.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН «ФНЦГ им.Ф.Ф.Эрисмана» Роспотребнадзора), 141014, Московская область, г. Мытищи, ул. Семашко, дом 2.

Тел.: +7(495) 586-11-44; e-mail:fncg@fferisman.ru

Сайт учреждения : https://fferisman.ru/

ПОДПИСЬ Ревазовой Ю.А. ЗАВЕРЯЮ
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ФБУН ФНЦГ ИМ. ЭРИСМАНА
ДМН ПРОФЕССОР
В В ЖУКОВА