«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ВО «Московский

государственный медико-стоматологический

университет им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации,

д.м.н., профессор

_____ Н.И. Крихели

«22» 02 2023г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации **Калдыркаевой Ольги Сергеевны** на тему: «**Фармакологические свойства и токсикологическая характеристика функционально N, N – дизамещенных аминоамидов»,** представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельностью

Диссертационная работа Ольги Сергеевны Калдыркаевой посвящена актуальной задаче – поиску и оценке фармакологических свойств соединений, обладающих потенциальной антиаритмической активностью.

Нарушения ритма сердца являются наиболее часто встречающимися патологиями в современной медицинской практике. В настоящее время клиника располагает значительным количеством антиаритмических лекарственных средств.

Однако большинство из них имеют серьёзные недостатки, главными из которых являются малая терапевтическая широта, а также наличие кардиальных и экстракардиальных побочных эффектов.

Актуальность работы определяется как широкой распространенностью нарушений сердечного ритма, так и объективной необходимостью поиска новых эффективных и нетоксичных противоаритмических средств. Автор произвела поиск и детальное доклиническое исследование 20 соединений из класса N, N - дизамещенных аминоамидов, обладающих антиаритмическими и рядом других фармакологических свойств, а также низкой токсичностью.

В силу сказанного, диссертационная работа Калдыркаевой Ольги Сергеевны, посвященная поиску наиболее активных соединений по антиаритмической активности среди соединений класса N, N – дизамещенных аминоамидов, токсикологическая характеристика отобранных наиболее активных соединений и изучение их фармакологических свойств, представляется актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Калдыркаевой Ольги Сергеевны впервые проведено исследование токсичности оригинальных впервые синтезированных соединений класса N, N – дизамещенных аминоамидов.

На аконитиновой модели аритмии впервые проведены скрининговые исследования по поиску соединений, обладающих наиболее выраженной антиаритмической активностью. По результатам скрининга впервые были отобраны три наиболее активных и наименее токсичных соединения, показавших выраженные антиаритмические свойства, сопоставимые с широко используемыми в клинической практике антиаритмическими средствами.

Впервые установлена корреляция между токсичностью, химическим строением и антиаритмическими свойствами соединений. Впервые проведены исследования фармакологических свойств (влияние на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, функциональное состояние почек), общей и

субхронической токсичности, специфических видов токсичности (переносимость, иммунотоксичность, аллергенность, мутагенность).

В диссертационной работе впервые проведены исследования токсикокинетики наиболее активных по антиаритмическому действию соединений, перспективных для разработки на их основе новых эффективных лекарственных препаратов.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Научная значимость результатов. По результатам проведенного диссертационного исследования определены направления поиска соединений с выраженными антиаритмическими свойствами в ряду N, N – дизамещенных аминоамидов.

Практическая значимость диссертации. Установленные в ходе проведенного диссертационного исследования зависимости «химическая структура - активность» применяются на кафедре химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии Российского технологического университета МИРЭА для направленного химического синтеза новых оригинальных биологически активных соединений.

Определены направления поиска соединений с антиаритмическими свойствами в ряду N, N – дизамещенных аминоамидов. В результате токсикологического исследования получены данные о том, что при однократном введении лабораторным животным отобранные наиболее активные соединения являются малотоксичными веществами, хорошо переносятся при длительном применении и не обладают мутагенными, аллергенными, иммунотоксическими, репротоксическими свойствами.

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.

Структура и содержание работы

Диссертация состоит из оглавления, введения, основной части (литературного обзора, материалов и методов исследования, главы, отражающие полученные результаты и обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает в себя 182 литературных источника, в том числе 70 отечественных и 112 иностранных авторов. Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 таблицами и 12 рисунками.

Во введении отражена актуальность темы диссертационного исследования, описаны цель и задачи работы, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре представлены современные и актуальные данные о классификации, механизмах действия и применения антиаритмических лекарственных средствах.

Во второй главе «Материалы и методы» представлены экспериментальные модели, лабораторные животные, исследуемые соединения и референс-препараты. Описаны методы статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе автором приведено описание химического строения и физико-химических свойств изучаемых соединений, результаты исследования «острой токсичности» и первичная оценка антиаритмической активности на аконитиновой модели аритмии, вызванной внутривенным введение 40 мкг/кг аконитина гидробромида. В работе представлен анализ зависимости токсичности и антиаритмической активности от химического строения 20-ти изучаемых веществ класса N, N – дизамещенных аминоамидов.

Четвертая глава посвящена описанию исследованиям антиаритмических свойств на различных моделях нарушения сердечного ритма (аконитиновой, хлоридбариевой и хлоридкальциевой моделях). Результаты проведенных

исследований показали, что наибольшей активностью обладают соединения с условными шифрами Б-1, Б-8 и Б-12.

В пятой главе автором проведено детальное изучение фармакологических свойств отобранных при скрининге наиболее активных соединений.

Шестая глава посвящена описанию результатов токсикологического исследования наиболее активных соединений. Установлено, что отобранные соединения являются малотоксичными при однократном введении лабораторным животным, обладают хорошей переносимостью при повторном введении, не имеют мутагенного потенциала. Результаты исследований по изучению репротоксичности, иммунотоксичности, аллергенности и первичной токсикокинетики наиболее активного соединения с условным шифром Б-12 свидетельствуют о перспективности разработки нового безопасного и высокоэффективного препарата для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

Все экспериментальные данные корректно обработаны с использованием методов современной статистики, достоверность результатов не вызывает сомнений.

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

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Положения о присуждении ученых степеней (пункт 25), адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, соответствует разделам и положениям диссертации.

Публикации

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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы Калдыркаевой Ольги Сергеевны могут быть использованы для дальнейшей разработки высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

Замечания к работе

Существенные замечания к проведенному исследованию и диссертации отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Калдыркаевой Ольги Сергеевны «Фармакологические свойства и токсикологическая характеристика функционально N, N – дизамещенных аминоамидов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология 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.

Отзыв обсужден на заседании кафедры фармакологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, протокол заседания №6 от «20» февраля 2023 г.

Заведующий кафедрой фармакологии л/ф
ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова
Минздрава России
д.м.н., профессор Заборовский А.В.

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Заборовского А.В. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.Н. Евдокимова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Васюк Ю.А.

Адрес организации:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: (127473, г. Москва, ул. Делегатская, дом 20, стр.1
Тел. 8(495) 609-23-66;
e-mail: mail@msmsu.ru).