

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Покровского Михаила Владимировича на диссертационную
работу Барчукова Владимира Валерьевича на тему: «Поиск
кардиотропных средств в ряду линейных и циклических
алкоксифенилазаланканов», представленную к защите на соискание
учёной степени кандидата медицинских наук по специальности
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее
распространённой причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности во
всем мире. Согласно результатам систематического метаанализа «Global Burden
of Disease Study», оценившего глобальную, региональную и национальную
летальность по 282 причинам смерти в 195 странах мира за период 1980-2017
годы, ежегодная летальность от ССЗ в мире превышает 17 миллионов случаев.

В РФ летальность от ССЗ также занимает первое место в структуре общей
смертности. В РФ за период 2017-2019 гг. отмечена тенденция к снижению
летальности от ССЗ. Так, в 2019 году летальность по сравнению с 2015 годом
снизилась на 4,76%. Ситуация резко обострилась в 2020 году, когда пандемия COVID-
19 оказала разрушительное воздействие на заболеваемость и смертность во всем мире.
Так, например, согласно результатам систематического обзора литературы,
опубликованного в июне 2023 года, у пациентов, выживших после COVID-19,
дополнительный риск развития ХСН в отдалённый период составляет 90%. По
данным Минздрава России, за январь-октябрь 2020 года летальность в России от ССЗ

составила 620,7 случаев на 100 тыс. населения, что на 6,6% выше, чем за аналогичный период 2019 года, а больничная летальность от ССЗ возросла на 58,9%.

Необходимо отметить, что рост заболеваемости и летальности от ССЗ происходит несмотря на повсеместное внедрение в широкую медицинскую практику самых эффективных на современном этапе лекарственных средств: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, ингибиторов ренина, β -блокаторов, антагонистов альдостерона, антагонистов рецепторов альдостерона, неселективных антагонистов вазопрессиновых рецепторов и т.д.

Естественно, что поиск и последующее внедрение в широкую клиническую практику отечественных инновационных кардиотропных лекарственных средств является одной из наиболее актуальных задач, стоящих перед современной фармакологической наукой.

Исходя из сказанного, диссертационная работа Барчукова В.В., посвящённая поиску и изучению особенностей механизма действия соединений в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов, потенциально обладающих кардиопротективными свойствами, представляется актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для достижения поставленной цели автором реализован комплекс современных общепринятых экспериментальных методик и методов моделирования экспериментальной патологии с использованием различных видов лабораторных животных и сертифицированных приборов. Такой подход позволил автору объективно оценить результаты скрининга кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов и идентифицировать соединение-лидер – N^1 -(2,3,4-триметоксибензил)- N^2 -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (шифр АЛМ-802) и на следующем этапе исследования изучить механизмы, лежащие в основе его кардиопротективной активности.

Результаты проведенных исследований представлены в виде таблиц и рисунков, позволяющих легко провести сравнительный анализ выявленных изменений и объективно оценить обоснованность основных положений.

Выводы диссертационной работы обоснованы и объективно отражают результаты исследования.

В ходе экспериментов учтены этические аспекты и современные требования к проведению исследований.

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

В рамках диссертационного исследования впервые выявлено соединение N¹-(2,3,4-триметоксибензил)-N²-{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.

Впервые показано, что соединение АЛМ-802 обладает сложным механизмом кардиопротективного действия, включающим в себя блокаду трансмембранных потенциалзависимых Na⁺- / K⁺-каналов и ингибирование рианодиновых рецепторов 2 типа (RyR2).

Впервые продемонстрирована целевая эффективность экспериментальной терапии соединением АЛМ-802 на модели острого инфаркта миокарда и на трансляционной модели хронической сердечной недостаточности.

При изучении спектра фармакологического действия соединения АЛМ-802 впервые выявлена его анксиолитическая, анальгетическая и актопротекторная активность.

Достоверность результатов и выводов, сформулированных в диссертационной работе, не вызывает сомнения, поскольку данные исследований, полученные автором, адекватно обработаны с применением современных параметрических и непараметрических методов статистики.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в ходе подготовки диссертационной работы результаты комплексного доклинического фармакологического изучения соединения АЛМ-802 могут составить основу досье для получения разрешения на проведение I-й фазы клинических испытаний.

Комплексный подход к оценке спектра кардиотропной активности соединения АЛМ-802, использованный в диссертационной работе Барчукова В.В., может быть применён в учреждениях аналогичного и близкого профиля при систематическом изучении целевой активности соединений, проявляющих сердечно-сосудистую активность.

Данные, полученные при изучении взаимосвязи «структура – эффект» в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланов, могут быть использованы в работе по направленному химическому синтезу новых оригинальных биологически активных соединений, потенциально обладающих антиаритмической и / или антиишемической активностью.

Общая оценка содержания и оформления диссертационной работы

Диссертационная работа Барчукова В.В. построена по традиционному плану и содержит следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы» (глава I), «Материалы и методы исследования» (глава II), «Результаты исследования» (главы III и IV), «Заключение» и «Выводы». Текст диссертации изложен на 170 страницах машинописного текста и проиллюстрирован 19 рисунками и содержит 27 таблиц. Список литературы включает в себя 351 источник, из них 40 отечественных и 311 англоязычных.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цели и задачи исследования, раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор приводит подробный анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов за последние 10 лет, посвящённых

современным представлениям об особенностях метаболизма энергетических субстратов в интактной и в ишемизированной сердечной мышце, рассматривает роль метаболического ремоделирования миокарда в формировании хронической сердечной патологии. Значительное внимание в обзоре литературы автор уделяет и критическому описанию известных фармакологических подходов к коррекции нарушений метаболизма миокарда, приводит сведения о новых биомедицинах, перспективных в плане создания инновационных лекарственных средств для эффективной миокардиальной цитопротекции.

В целом знакомство с обзором литературы позволяет заключить, что Барчуков В.В. в достаточной мере владеет современными фундаментальными знаниями по изучаемой проблеме, и из обзора литературы логично вытекают и задачи настоящего исследования.

Во второй главе автор приводит подробное описание материалов и методов, использованных им при выполнении диссертационной работы: описывает использованные в работе фармакологические вещества и препараты, обоснование их дозировок, детально характеризует организацию самих исследований и всех методических приёмов, моделей патологических состояний, а также алгоритмы статистической обработки полученных данных. Помимо этого, автор сообщает о том, что все исследования проведены в соответствии с современной законодательной базой и одобрены этическим комитетом.

Третья и четвёртая главы содержат обоснование результатов собственных исследований:

– В третьей главе автор подробно описывает результаты скрининга кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланов, позволившие ему обоснованно выбрать соединение-лидер, и анализирует взаимосвязь «структура - действие» в ряду вышеуказанных соединений.

– Четвёртая глава полностью посвящена описанию систематического фармакологического изучения соединения-лидера АЛМ-802. На первом этапе исследования автор в сравнительном аспекте изучил антиаритмическую и

антиишемическую активность соединения АЛМ-802 и эталонных препаратов. Далее он в экспериментах *in vitro* изучил тонкие электрофизиологические механизмы, лежащие в основе кардиопротективной активности соединения АЛМ-802. В модельных экспериментах, воспроизводящих острую ишемию миокарда, автор показал способность соединения АЛМ-802 препятствовать формированию в предсердиях аномальных аритмогенных очагов деполяризации, а на трансляционной модели хронической сердечной недостаточности показал способность соединения улучшать инотропную функцию левого желудочка сердца и тем самым уменьшать тяжесть течения этого патологического процесса, а также методом ПЦР в реальном времени изучил молекулярные механизмы, ответственные за целевую активность соединения АЛМ-802. В завершении этой главы Барчуков В.В. подробно, с привлечением современной литературы, обсуждает полученные результаты, на основании чего выдвигает достаточно обоснованную гипотезу о механизмах, лежащих в основе кардиопротективного действия соединения АЛМ-802.

В заключении Барчуков В.В. резюмирует полученные результаты и обсуждает их с точки зрения современных представлений о механизмах кардиопротекции.

Выводы, их 7, логично вытекают из результатов исследования и полностью им соответствуют, что позволяет говорить о том, что задачи, стоящие перед диссертационной работой, полностью выполнены.

Автореферат диссертационной работы в полной мере отражает её содержание и оформлен в соответствии с требованиями постановления «О порядке присуждения учёных степеней».

Полнота публикаций по теме диссертационной работы

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

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация производит очень благоприятное впечатление. Замечаний по содержанию и оформлению нет. В то же время возникли некоторые вопросы, которые хотелось бы обсудить.

1. Изучаемое Вами соединения АЛМ-802 проявляет противоаритмическую активность на всех видах изучаемых Вами аритмий? Как Вы полагаете, к какому классу антиаритмиков его можно отнести?
2. В своем исследовании Вы утверждаете, что на фоне эндотелиальной дисфункции антиишемическое действие проявляет только изучаемое Вами соединения АЛМ-802, а у триметазидина оно отсутствует. В связи с этим каково Ваше мнение о месте Вашего препарата в стандартах лечения?
3. Есть ли информация о фармакокинетике АЛМ-802?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении учёных степеней

Диссертация Барчукова Владимира Валерьевича на тему: «Поиск кардиотропных средств в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланов», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – поиск инновационных кардиотропных лекарственных средств и фармакологическое изучение их механизмов действия и спектра фармакологической активности, что представляет важное значение для практической медицины.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической значимости полученных результатов и публикациям, представленная работа полностью соответствует требованиям Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а

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

Заведующий кафедрой фармакологии
и клинической фармакологии НИУ «БелГУ»,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки Российской Федерации

Покровский М.В.



ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Контактные данные: +7 (4722) 30-12-11; info@bsu.edu.ru; <https://bsuedu.ru>