

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.01
(Д 001.024.01) НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОРИГИНАЛЬНЫХ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ
БИОМЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30 мая 2024 года № 04

О присуждении **Барчукову Владимиру Валерьевичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Поиск кардиотропных средств в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланканов» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 27 марта 2024 года (протокол № 03) диссертационным советом 24.1.183.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8, приказ Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель **Барчуков Владимир Валерьевич**, дата рождения 10.01.1984.

В 2006 г. окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «педиатрия».

Соискатель работает с 2022 г. в должности старшего научного сотрудника Центра специальных исследований в ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России (с 2022 г.) и научного сотрудника лаборатории фармакологии кровообращения НИИ фармакологии имени В.В. Закусова ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (с 2016 по

настоящее время, с 2022 0,5 ст. по совместительству) (с 15.12.2023), до 14.12.2023 работал в должности научного сотрудника лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Приказ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» о прикреплении для подготовки диссертации без освоения программ подготовки в аспирантуре № 16-О от 22.12.2016 г. (с 26.12.2016 по 26.12.2019 г.).

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте фармакологии имени В.В. Закусова ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Научный руководитель – Крыжановский Сергей Александрович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией фармакологии кровообращения (с 15.12.2023) ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Официальные оппоненты:

Покровский Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;

Теплова Наталья Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор (приказ 316/нк от 04.04.2024), заведующий кафедрой клинической фармакологии имени Ю.Б. Белоусова ЛФ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанном Тюренковым Иваном Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки РФ, член-корреспондентом РАН, заведующим лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств отдела

экспериментальной фармакологии и токсикологии НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, указала, что диссертация Барчукова Владимира Валерьевича «Поиск кардиотропных средств в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланов» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – поиск инновационных кардиотропных лекарственных средств и фармакологическое изучение их механизмов действия, что представляет важное значение для теоретической и практической медицины. Результаты доклинического фармакологического изучения спектра и механизмов кардиопротективного действия соединения АЛМ-802 могут служить основанием для проведения углублённого изучения соединения с целью разработки на его основе оригинального кардиопротективного средства. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Барчуков Владимир Валерьевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

По теме диссертации опубликованы 34 работы: 19 статей, из которых 13 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ; 11 тезисов в материалах научных съездов и конференций; 4 патента РФ.

Статьи в журналах содержат основные результаты и положения диссертационного исследования. Описаны скрининговые исследования, представлена сравнительная характеристика антиаритмического действия соединения-лидера и эталонных препаратов в модельных экспериментах, рассмотрены электрофизиологические механизмы, лежащие в основе

антиаритмического действия АЛМ-802 и возможные молекулярные механизмы, определяющие его кардиопротективное действие, охарактеризован спектр фармакологической активности АЛМ-802. Опубликовано 11 статей в журналах, входящих в международную базу данных Web of Science (6 статей в журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», общим объемом 31 стр.; 5 статей в «Химико-фармацевтическом журнале», общим объемом 33 стр.); 6 статей в журнале «Фармакокинетика и фармакодинамика», 43 стр.; 2 статьи в журнале «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», 21 стр.

Наиболее значимые работы:

1. Синтез и кардиотропная активность линейных метоксифенилтриазаалканов / Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., **Барчуков В.В.**, Столярук В.Н., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 16-23.
2. Синтез и кардиотропная активность циклических метоксифенилтриазаалканов / Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., **Барчуков В.В.**, Столярук В.Н., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Ребеко А.Г., Крыжановский С.А., Гудашева Т.А. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 7. – С. 7-12.
3. Синтез и кардиотропная активность 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил) амино)этил]пиперазинов / Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., **Барчуков В.В.**, Столярук В.Н., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Ребеко А.Г., Крыжановский С.А., Гудашева Т.А. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 9. – С. 9-14.
4. Хроническая сердечная недостаточность: Трансляционная модель / Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Ионова Е.О., **Барчуков В.В.**, Мирошкина И.А., Сорокина А.В., Кожевникова Л.М., Дурнев А.Д. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 5. – С. 655-660.

5. Влияние строения ароматических групп алкоксифенилтриазаалканов на их кардиотропную активность / Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Пантилеев А.С., **Барчуков В.В.**, Столярук В.Н., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А., Гудашева Т.А. // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54, № 4. – С. 3-9.
6. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиопротективного действия соединения АЛМ-802 / Кожевникова Л.М., **Барчуков В.В.**, Семенова Н.П., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 9. – С. 301-305.
7. Выбор тактики экспериментальной терапии хронической сердечной недостаточности соединением АЛМ-802 / **Барчуков В.В.**, Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Ефимова А.О., Лихошерстов А.М., Мокров Г.В., Крыжановский С.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 12. – С. 764-767.
8. Экспериментальная оценка анксиолитических и анальгетических свойств нового производного линейных метоксифенилтриазаалканов с кардиотропной активностью / Колик Л.Г., Надорова А.В., Цорин И.Б., **Барчуков В.В.**, Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Гудашева Т.А., Крыжановский С.А., Дурнев А.Д. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 12. – С. 752-758.
9. Механизмы антиаритмического действия соединения АЛМ-802 / Цорин И.Б., Теплов И.Ю., Зинченко В.П., **Барчуков В.В.**, Вититнова М.Б., Мокров Г.В., Крыжановский С.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174, № 8. – С. 179-183.
10. Исследование антиаритмической активности линейных алкоксифенилазаалканов на модели реперфузионных аритмий у крыс / **Барчуков В.В.**, Столярук В.Н., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А., Воробьева Т.Ю., Бирюкова В.Е., Мокров Г.В. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – № 2. – С. 20-28.

11. Особенности антиаритмического действия соединения АЛМ-802 / **Барчуков В.В.**, Зинченко В.П., Цорин И.Б., Теплов И.Ю., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Мокров Г.В., Крыжановский С.А. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – № 3. – С. 56-67.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы

- *на диссертацию*: заключение организации, где выполнена работа ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»: заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации содержит ряд замечаний и вопросов, которые носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы;

- *на автореферат* из ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России от профессора каф. фармакологии, д.м.н., проф. Венгеровского А.И.; из ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России от зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии д.м.н., проф. Оковитого С.В.; из ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России от зав. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии д.м.н., доц. Самородова А.В.; из ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ от врио зав. кафедрой фармакологии д.м.н., доц. Ганапольского В.П.; из Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова от доц. кафедры фармакологии факультета фундаментальной медицины, к.м.н., доц. Коробова Н.В.; из Медицинского радиологического научного центра им.А.Ф.Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России от д.б.н., зав.лаб. радиационной фармакологии Филимоновой М.В.

В отзывах отмечается актуальность исследования, новизна и убедительность полученных результатов, корректный методический подход, использование адекватных методов статистического анализа, значимость полученных результатов для практической медицины; все отзывы положительные. В отзыве д.б.н. Филимоновой М.В. указывается на ряд недочетов в автореферате, которые не снижают общего высокого уровня работы.

Отзывы содержат заключение о соответствии работы критериям кандидатской диссертации; указывается, что автор диссертации достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

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

Покровский М.В. – специалист в области экспериментальной фармакологии. Его работы включают экспериментальные исследования сердечно-сосудистых средств, совершенствование экспериментальных моделей, а также разработку новых лекарственных средств. Теплова Н.В. – специалист в области клинической фармакологии лекарственных средств, влияющих на кардиоваскулярную систему, проводит исследования в области новых биологических маркеров и терапевтических мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Диссертация Барчукова В.В. посвящена поиску, выявлению и систематическому фармакологическому изучению новых оригинальных соединений из ряда линейных и циклических алкоксифенилаалканов на моделях, в том числе трансляционных воспроизводящих различные патологические состояния сердечно-сосудистой системы. Установлены спектр фармакологической активности и особенности механизмов кардиопротективного действия соединения-лидера под шифром АЛМ-802.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Волгоградский медицинский университет» Минздрава России. Профилю работы Барчукова В.В. соответствуют исследования лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии Научного центра инновационных лекарственных средств.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная идея возможности поиска новых оригинальных кардиотропных лекарственных средств в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланканов, имеющих общие фармакоформные элементы с оригинальными миокардиальными цитопротекторами триметазидином и ранолазином;

выявлено соединение лидер - фармакологически активное вещество (N^1 -(2,3,4-триметоксибензил)- N^2 -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина, шифр АЛМ-802) с кардиотропной активностью, сочетающее антиаритмическое и антиишемическое действие;

доказано, что соединение-лидер АЛМ-802 обладает сложным механизмом кардиотропного действия, включающим в себя как мембраностабилизирующее действие, выражающееся в способности соединения блокировать встроенные в клеточную мембрану потенциалзависимые Na^+ и K^+ каналы, так и рианодиновые рецепторы 2 типа ($RyR2$), встроенные в наружную мембрану саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

установлено наличие кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланканов, имеющих общие фармакофоры с широко применяемыми в кардиологической клинике миокардиальными цитопротекторами из группы р-FOX ингибиторов;

выявлены особенности антиаритмического действия соединения лидера на классических моделях токсических и инициированных ишемией аритмий;

определены оригинальные механизмы действия, лежащие в основе кардиотропной активности соединения лидера, связанные с возможностью фармакологической регуляции функциональной активности RyR2.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован широкий комплекс методических приемов (токсические и реперфузионные аритмий, субэндокардиальная ишемия, модели острой и хронической ишемии миокарда, модель эндотелиальной дисфункции, трансляционные модели хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии, а также оригинальные методы оценки, включающие в себя трансторакальную эхокардиографию, синхронную многоканальную кардиоэлектрохронотопографию; молекулярные исследования методом ПЦР в реальном времени, метод patch-clamp в конфигурации whole-cell, флюоресцентная микроскопия), позволившие соискателю адекватно изучить особенности и механизмы действия соединения лидера;

выявлено в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланов наличие нескольких оригинальных биологически активных соединений, проявляющих определенную кардиотропную активность, что позволило установить взаимосвязь структура-действие;

установлено, что на моделях аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбариевой и реперфузионных аритмий соединение лидер АЛМ-802 (1-2 мг/кг, в/в) проявляет выраженную антиаритмическую активность, по которой не уступает, а в ряде случаев превосходит, эталонные препараты (прокаинамид 20 мг/кг, в/в, верапамил 1 мг/кг, в/в и амиодарон 10 мг/кг, в/в);

показано, что соединение-лидер АЛМ-802 проявляет антиаритмическую активность, которая обусловлена его способностью препятствовать формированию в миокарде очагов ранней аномальной деполяризации и удлинять время деполяризации левого желудочка и, как следствие этого, препятствовать возникновению угрожающих жизни злокачественных аритмий;

определено на трансляционной модели постинфарктной сердечной недостаточности, что соединение АЛМ-802 (2 мг/кг, в/б, ежедневно, 28 дней) восстанавливает инотропную функцию левого желудочка сердца и уровень экспрессии генов для β_1 -ARs и β_2 -ARs на мембране кардиомиоцитов, а в цитозоле клеток сердца – уровень экспрессии генов для IP3R2 и RyR2;

предложен оригинальный методический подход к определению кардиотропной активности веществ в отношении рианодиновых RyR2 рецепторных каналов;

показано, что соединение-лидер АЛМ-802 обладает широким спектром фармакологического действия, включающим, помимо кардиотропной активности, анксиолитическое, анальгетическое и актопротекторное действие.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

установленная взаимосвязь «структура-действие» в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланканов может быть использована для направленного химического синтеза оригинальных биологически активных кардиотропных соединений;

представлены результаты систематического доклинического фармакологического изучения спектра и механизмов кардиотропного действия соединения-лидера (шифр АЛМ-802), которые могут составить основу досье на получение разрешения на проведение его клинических испытаний.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном лабораторном оборудовании, показана воспроизводимость результатов при неоднократном повторении экспериментов;

теория основана на накопленных фундаментальных данных, раскрывающих сущность метаболических нарушений в миокарде в условиях его неадекватного кровоснабжения и понимании механизмов, лежащих в основе изменений при метаболическом ремоделировании миокарда;

идея базируется на многолетнем опыте в области фармакологических исследований сердечно-сосудистых средств, накопленного в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова и на анализе передового опыта фармакологических исследований в области миокардиальной цитопротекции;

использован большой экспериментальный материал, полученный на достаточной выборке животных; при обработке первичных данных применены адекватные параметрические и непараметрические методы статистического анализа.;

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах процесса подготовки диссертационной работы.

состоит в проведении экспериментов скрининга, изучения кардиотропных свойств и механизмов действия соединения АЛМ-802, систематизации и интерпретации результатов исследований, анализа литературных данных по теме диссертации, статистической обработке полученных результатов, написании статей и тезисов, представлении результатов на российских и международных съездах и конференциях. При включённом участии автора проведены электрофизиологические, молекулярные и поведенческие эксперименты.

На заседании 30 мая 2024 года диссертационный совет принял решение - за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии - выявление в ряду линейных и циклических

алкоксифенилазаалканов соединения АЛМ-802, обладающего выраженным антиаритмическим и антиишемическим действием, и его комплексное фармакологическое доклиническое изучение в качестве потенциального лекарственного средства для терапии ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, профилактики и лечения злокачественных нарушений сердечного ритма - присудить Барчукову Владимиру Валерьевичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 16 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (д.м.н. - 9, д.б.н. - 7), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета 24.1.183.01 проголосовали: за - 16, 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 РАН

Лариса Геннадьевна Колик

31 мая 2024 г.

