

УТВЕРЖДАЮ



Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России, д.м.н., доцент

С.В.Поройский
2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Барчукова Владимира Валерьевича на тему: «Поиск кардиотропных средств в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

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

Больше половины смертей от сердечно – сосудистых заболеваний приходится на патологии, связанные непосредственно с сердцем (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нарушение сердечного ритма и др.). Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин ранней инвалидизации и смертности в мире, в том числе и в Российской Федерации. К сожалению, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний остается на высоком уровне несмотря на повсеместное внедрение в широкую медицинскую практику самых эффективных на современном этапе лекарственных средств: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, ингибиторов ренина, β -блокаторов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, антагонистов рецепторов альдостерона, неселективных антагонистов вазопрессиновых рецепторов и т.д. Естественно, что поиск оригинальных

отечественных кардиотропных лекарственных средств, фармакологическое изучение особенностей их кардиопротективного действия и последующее внедрение в широкую клиническую практику является актуальной задачей.

Особенный интерес представляет выявление новых веществ, механизм действия которых связан с нормализацией гомеостаза кардиомиоцитов, купированием последствий окислительного стресса и оптимизацией метаболических процессов, протекающих как в ишемизированной, так и в условно-интактной сердечной мышце.

Таким образом, диссертационная работа Барчукова В.В., посвящённая поиску и изучению особенностей механизма действия в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланов, потенциально обладающих кардиотропными свойствами, является актуальной и представляет теоретический и практический интерес.

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

В диссертационной работе Барчукова В.В. в результате скрининга кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаланов 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⁺- и K⁺-каналов, ингибирование рианодиновых рецепторов 2 типа.

Впервые на моделях, воспроизводящих различные патологические состояния сердца, показана способность соединения АЛМ-802 препятствовать формированию очагов ранней аномальной деполяризации, а также улучшать течение ХСН.

Впервые у соединения АЛМ-802 выявлена анксиолитическая, анальгетическая и актопротекторная активность.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертационной работы

Диссертационная работа Барчукова В.В. выполнена на высоком методологическом уровне с использованием комплекса обоснованных алгоритмов фармакологического изучения и общепринятых методик и моделей. Полученные в ходе работы данные получены на обширном экспериментальном материале, корректно обработаны с применением статистических методов, используемых в медико-биологических исследованиях, и достоверность результатов исследований не вызывает сомнений. Полученные автором результаты проанализированы и обсуждены с учётом большого количества литературных источников по теме исследования. Интерпретация полученных результатов обоснована, а выводы доказательны.

Таким образом, научные положения, выносимые на защиту обоснованы, выводы аргументированы и соответствуют цели и задачам диссертационной работы.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем 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.

Установленные зависимости «структура - эффект» применяются для направленного химического синтеза новых оригинальных биологически активных соединений в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

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.

Научно-практическая значимость результатов исследования подтверждается 4 патентами РФ на изобретения.

Структура и содержание работы

Диссертация содержит оглавление, введение, четыре основных главы, заключение, выводы, словарь терминов, список литературы и приложение. Диссертация изложена на 170 страницах компьютерного текста, оформленного в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». В диссертации приведены 27 таблиц и 19 рисунков. Список литературы включает 351 источник, из них 40 отечественных и 311 англоязычных.

В разделе «Введение» отражены актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» изложены современные представления о механизмах, лежащих в основе метаболического ремоделирования миокарда, рассмотрены особенности метаболизма энергетических субстратов в здоровом и повреждённом миокарде, описаны возможные подходы к фармакологической коррекции нарушений метаболизма миокарда.

Во второй главе «Материалы и методы исследований» дано описание экспериментов и используемых материалов. Описаны модели патологических состояний сердечно-сосудистой системы, а также методы статистической обработки полученных данных.

В третьей и четвёртой главах отражены результаты собственных исследований и их обсуждение. Третья глава описывает цикл скрининговых

исследований, изучение взаимосвязи структура-эффект и обоснование выбора соединения-лидера.

В четвёртой главе раскрываются результаты работы, направленной на изучение спектра и механизмов кардиопротективного действия соединения-лидера А.ТМ-802, а именно: описано изучение доза-зависимых эффектов, влияние на структуру ЭКГ, артериальное и венозное давление; в сравнительном аспекте дана оценка целевой активности соединения А.ТМ-802 и эталонных препаратов; отражены результаты экспериментов *in vitro*, где изучались механизмы, лежащие в основе кардиопротективной активности, и результаты экспериментов *in vivo*, где на модели острого инфаркта миокарда и на трансляционной модели хронической сердечной недостаточности определены особенности кардиопротективного действия соединения А.ТМ-802; описаны результаты экспериментов по определению спектра фармакологической активности.

В разделе «Заключение» приводятся основные результаты работы и логические рассуждения, подкрепляющие далее изложенные выводы.

Таким образом, диссертационная работа Барчукова В.В. выполнена на большом экспериментальном материале с использованием адекватных методических приёмов. Все численные данные корректно обработаны с использованием методов современной статистики, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования и соответствует требованиям положения «О порядке присуждения учёных степеней».

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

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты систематического доклинического фармакологического изучения спектра и механизмов кардиопротективного действия соединения АЛМ-802, изложенные в диссертационной работе Барчукова В. В., могут служить основанием для проведения углубленного изучения соединения с целью разработки на его основе оригинального кардиопротективного средства.

Критические замечания и вопросы по диссертации

В ходе изучения материалов диссертационного исследования сформировалось несколько замечаний и вопросов.

1. При моделировании эндотелиальной дисфункции (ЭД) по методу Емельянова С. Г., как Вы верифицировали наличие и выраженность ЭД: как менялась вазодилатирующая и антитромботическая функции эндотелия или по количеству десквалифицированных эндотелиоцитов, фактору Виллебранда.

2. Имело ли смысл определять LD-50 у всех соединений вводя вещество в 5-ти дозах и 5-ти животным, когда можно обойтись определением класса токсичности у всех веществ на 3-4 животных, а у веществ с высокой активностью определять ЛД 50 классическим методом с целью дальнейшего определения терапевтического индекса.

3. Автор на 106 странице указывает, что соединение АЛМ-802 вводилось внутривенно, а на 107 странице Таб.4.12 указано внутрибрюшинное введение – где правильно указан способ введения исследуемого вещества.

4. Насколько обосновано судить по ЧСС о кровоснабжении миокарда во время диастолы и оценке ее только по ЧСС, а не по скорости сокращения и особенно по скорости расслабления, которая в первую очередь снижается при сердечной недостаточности и от которой в большей степени зависит длительность диастолы.

5. Какую информацию Вы планировали получить, измеряя АД и венозное давление, исследуя механизм противоаритмического действия соединения АЛМ-802.

6. Вы показали, что в условиях постинфарктной хронической сердечной недостаточности механизм антиаритмического действия соединения АЛМ-802 связан, по всей видимости, с его способностью восстанавливать гомеостаз ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах. А как Вы полагаете за счёт чего соединение АЛМ-802 реализует своё антиаритмическое действие в условиях острой ишемии миокарда?

7. Почему в своей работе в качестве эталонных препаратов Вы, в частности, использовали rFOX-ингибиторы триметазидин и ранолазин?

Замечания и вопросы не принципиальны носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку большой и глубокой диссертационной работы диссертанта.

Заключение

Диссертация Барчукова Владимира Валерьевича на тему: «Поиск кардиотропных средств в ряду линейных и циклических алкоксифенилазаалканов», 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 теоретической и практической медицины. Результаты диссертационного исследования широко представлены в рейтинговых журналах и на различных научных форумах.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической значимости полученных результатов, о чем свидетельствуют публикации и представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями), 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.

Отзыв обсуждён на заседании лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств Научного центра инновационных лекарственных средств и кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, протокол заседания от 29.03.2024 № 3.

Заведующий лабораторией
фармакологии сердечно-сосудистых
средств отдела экспериментальной
фармакологии и токсикологии НЦИЛС
ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России,
д.м.н., проф., ЗДН РФ, чл.-кор. РАН



И.Н.Тюренков

Подпись Тюренкова И.Н. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, к.м.н., доцент



О.С. Емельянова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400066, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 38-50-05; эл. адрес: post@volgmed.ru; сайт: www.volgmed.ru.