

**АННОТАЦИЯ**  
**диссертационной работы**  
**Хайитовой Малики Давранбековны**  
**на тему «Поиск потенциальных местноанестезирующих средств**  
**среди новых производных пиперидина и пиперазина», представленной**  
**на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности**  
**«8D10103 -Медицина»**

**Актуальность темы исследования.**

Боль является наиболее распространенным симптомом, сопровождающим различные патологические процессы, травмы, медицинские манипуляции и оперативные вмешательства. В связи с этим проблема обезболивания является весьма актуальной во всем мире (Org PM et al., 2017). При этом применение местных анестетиков наиболее широко распространено в клинической практике от мелких травм, биопсии до длительных и сложных операций. Данная группа препаратов останавливает процесс деполяризации нервных волокон, тем самым блокирует афферентную иннервацию, подавляя болевую чувствительность. Применение местноанестезирующих средств при проведении медицинских манипуляций, как в условиях амбулатории, так и в стационаре, сопровождается высоким уровнем безопасности для жизни и их хорошей переносимостью. Однако препараты этой группы в некоторых случаях могут проявлять системную токсичность, выражающуюся в виде нейротоксичности и кардиотоксичности, вплоть до анафилактической реакции (Cherobin ACFP et al., 2020), (Kouba DJ et al., 2016). По этой причине вопросы создания новых высокоэффективных длительно действующих и малотоксичных местноанестезирующих средств и их применение для эффективной анестезии в разных отраслях медицины на сегодняшний день являются актуальными. Интерес к разработке препаратов для анестезии также возрождается, ввиду появления новых требований по обеспечению оптимальной глубины и продолжительности действия в современной клинической практике врача, которые могут быть удовлетворены с помощью новых лекарственных веществ (Ю В.К. и др. 2011), (Chitilian HV et al., 2013).

Еще одной немаловажной проблемой на сегодняшний день являются вопросы создания новых высокоэффективных антиаритмических препаратов. Нарушения ритма сердца, как одна из ведущих причин смерти, наблюдаются не только при заболеваниях и токсическом воздействии на сердце, электролитных нарушениях, но и у практически здоровых лиц (Филукова М.В., 2018). Стоит отметить, что, несмотря на высокотехнологичные достижения в лечении аритмий, антиаритмические препараты остаются неотъемлемой частью как терапии, так и профилактики (Столина М.Л. и др., 2019), (Özcan E.E. et al., 2018). Достаточное количество используемых антиаритмических средств, а также доступность данных препаратов в клинической практике зачастую не обеспечивают необходимую эффективность. Терапия сопровождается высоким риском развития различных побочных эффектов и осложнений (Есетова К.У. и др., 2014). Антиаритмики могут самостоятельно вызывать нарушения ритма, тем самым

уменьшая возможность проведения долгосрочной терапии по восстановлению ритма или контроля частоты сердечных сокращений. Кроме того, современные антиаритмические средства проявляют взаимодействие с различными лекарственными средствами, дополнительно увеличивая риск развития нежелательных эффектов (Heijman J. et al., 2017). Таким образом, в мировой медицинской практике наблюдается очевидная потребность в более безопасных и эффективных антиаритмических средствах. В связи с чем поиск и открытие новых соединений для разработки антиаритмиков с высокой активностью и в то же время низкой токсичностью должен стать одним из направлений решения данной проблемы (Григорьева С.А. и др., 2016).

Среди органических соединений наиболее перспективными для синтеза веществ с местноанестезирующей и антиаритмической активностью являются производные пиперидина и пиперазина. Данные вещества обладают широким спектром фармакологической активности, что делает их в настоящее время одними из наиболее востребованных соединений, используемых для разработки новых лекарственных препаратов-кандидатов (Пралиев К.Д. и др., 2020), (Эфендиева К.М. и др., 2022).

На протяжении долгого времени сотрудниками лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук» имени А.Б. Бектурова ведутся систематические исследования в области целенаправленного синтеза местноанестезирующих средств в ряду новых модифицированных производных. Фармакологические свойства большинства из них были изучены на кафедре фармакологии КазНМУ. Согласно результатам ранее проведенных исследований соединения отличаются низкой токсичностью и высокой активностью. Полученные данные были опубликованы в зарубежных и отечественных изданиях (Пичхадзе Г.М. и др., 2010, 2014), (Насырова С.Р. и др, 2008, 2010), в том числе в рецензируемых журналах с импакт фактором (Pichkhadze, G.M. et al., 2016), (Zhumakova S.S. et al., 2021), а также были доложены на международных конференциях (Пичхадзе Г.М. и др, 2011). За годы научной работы в данной области кафедрой получено более 50 инновационных патентов. При проведении исследований выявлены вещества, в частности казкаин, который превосходит по основным характеристикам некоторые широко применяемые на практике местные анестетики (Kemelbekov U.S. et al., 2010). Данное соединение прошло все доклинические исследования и первую фазу клинических испытаний (Россия), по результатам которых получено два патента и авторские свидетельства (Патент Ru. №1704415,1996), (Патент РК №3137, 1996).

В связи с полученными данными поиски новых высокоактивных веществ этого ряда продолжились, были синтезированы новые соединения. Настоящее исследование посвящено изучению местноанестезирующей и антиаритмической активности 16 новых соединений.

Диссертационная работа выполнялась в рамках проектов, получивших грантовое финансирование:

- 1) По проекту Министерства образования и науки Республики Казахстан AP09563106 «Изыскание и фармакологическое изучение новых местноанестезирующих средств среди производных пиперазина» (№

0121PK00621, 2021г.) выполнены исследования по изучению острой токсичности и местноанестезирующей активности производных пиперазина.

2) По внутривузовскому гранту КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова «Изучение фармакологических свойств новых азотистых соединений» (№0122РКИ0052, 2022-2023 гг.) проведены экспериментальные работы по изучению острой токсичности, местноанестезирующей и антиаритмической активности производных пиперидина.

**Цель диссертационного исследования:** Выявить среди новых производных пиперидина и пиперазина малотоксичные и наиболее перспективные соединения, обладающие местноанестезирующим и антиаритмическим свойствами.

**Задачи исследования:**

1) Выявить наименее токсичные соединения новых производных пиперидина и пиперазина путем скринингового исследования острой токсичности для дальнейшего углубленного изучения.

2) Провести скрининговые исследования местноанестезирующей активности новых производных пиперидина и пиперазина при инфльтрационной и проводниковой анестезии.

3) Для выявленных при первичном скрининге наиболее активных производных пиперидина и пиперазина провести углубленное исследование местноанестезирующей активности при инфльтрационной и проводниковой анестезии.

4) Провести исследования по скринингу антиаритмического действия наиболее активных соединений на различных моделях нарушений ритма сердца и оценить воздействие на ионные каналы.

5) Выявить основные закономерности между химическим строением и фармакологической активностью новых производных пиперидина и пиперазина.

**Методы исследования:** для изучения новых производных пиперидина и пиперазина согласно задачам был применен комплексный подход, в соответствии с современными регуляторными стандартами. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Дизайн на начальном этапе включал применение методов *in silico* для прогнозирования вероятных мишеней с использованием онлайн веб-инструмента SwissTargetPrediction и спектра фармакологической активности с помощью онлайн программы PASS на платформе Way2Drug.

Протокол экспериментов был построен с учетом международных рекомендаций Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных (1986г.).

В настоящей работе проведены доклинические экспериментальные исследования острой токсичности при однократном подкожном введении растворов исследуемых соединений лабораторным мышам и внутривенном введении - лабораторным крысам. О токсичности соединений судили по гибели животных и общей картине интоксикации. По итогам исследования был произведен расчёт  $LD_{50}$  с определением ее стандартной ошибки.

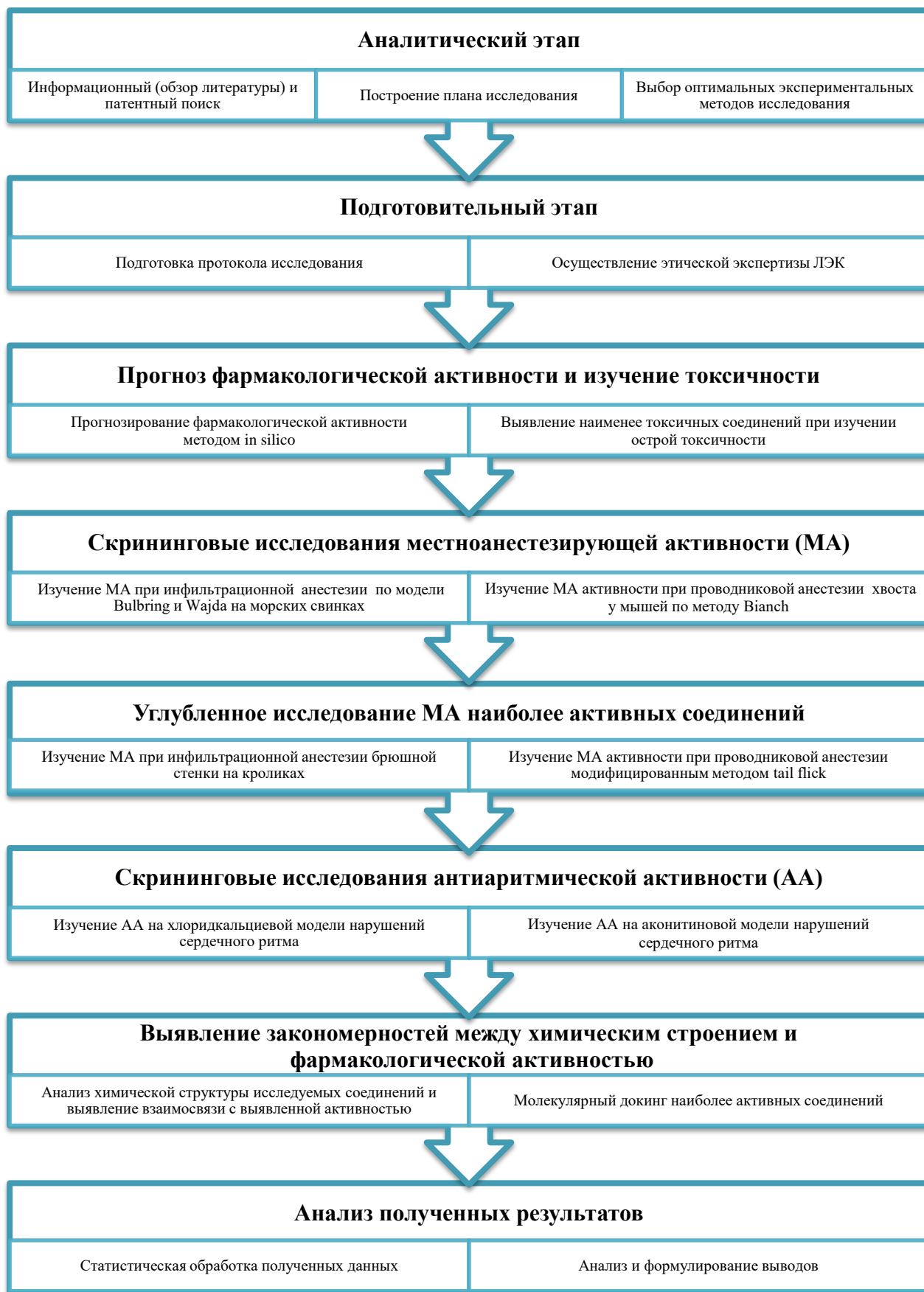


Рисунок 1. Дизайн диссертационного исследования по поиску потенциальных местноанестезирующих средств среди новых производных пиперидина и пиперазина.

Скрининговые исследования местноанестезирующей активности выполнены на модели Vulbring и Wajda при инфльтрационной анестезии на морских свинках путем внутрикожного введения растворов и по методу Bianch на лабораторных мышах для изучения активности при проводниковой анестезии путем подкожного введения растворов в область хвоста, ниже его корня.

По результатам опытов по модели Vulbring и Wajda в каждой серии фиксировались индекс анестезии, длительность полной анестезии и общая продолжительность анестезирующего эффекта. Результаты эксперимента по методу Bianch учитывались в альтернативной форме в виде отсутствия реакции на механический болевой стимул, что свидетельствовало о наличии 100% анестезии. Регистрировались латентный период и длительность действия анестезии.

Для углубленного исследования применялся метод инфльтрационной анестезии брюшной стенки кролика путем определения порога болевой чувствительности при нанесении минимального раздражения импульсами электрического тока электростимулятора до и после внутрикожного и подкожного введения исследуемых растворов на месте фиксации электродов. Появление ответной реакции регистрировалось в виде изменения ритма и амплитуды дыхания животного с помощью ветеринарного мультипараметрического монитора. Время развития анестезии, ее глубина и длительность оценивалась по изменению порога реакции на электрическое раздражение участка кожи, инфльтрированного раствором исследуемого вещества.

Метод tail flick на лабораторных крысах был применен для углубленного исследования проводниковой анестезии, где ноцицептивным стимулом служил сфокусированный пучок света лампы оптоэлектронного анальгезиметра, оказывающего термическое воздействие на проксимальную треть хвоста. При этом регистрировался латентный период отдергивания хвоста до и после анестезии путем равномерного обкалывания корня хвоста крыс с четырех сторон исследуемым раствором. Увеличение латентного периода рефлекса одергивания хвоста в 2 раза оценивалось как полная анестезия. Соединения и эталонный препарат сравнивались по длительности полной анестезии и общей продолжительности анестезирующего действия.

В качестве препаратов сравнения при исследовании местноанестезирующей активности выступали новокаин, лидокаин, тримекаин.

Для исследования антиаритмической активности были выбраны экспериментальные модели нарушения ритма сердца, индуцированные внутривенным введением аконитина и хлорида кальция для изучения ингибирующего влияния на  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  каналы соответственно. Эксперименты на аконитиновой модели аритмии проводились на наркотизированных нелинейных крысах-самцах. Для индукции предсердно-желудочковой аритмии в латеральную хвостовую вену вводился аконитин в дозе 12 мкг/кг, предоставленный Институтом химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова Академии наук Республики Узбекистан, где и проводились опыты. Для определения превентивного действия исследуемого соединения и

референтных препаратов, растворы исследуемых веществ вводились внутривенно за 5 мин до введения раствора аконитина, после чего в установленных интервалах производилась регистрация ЭКГ. В каждой экспериментальной группе фиксировались количество животных с аритмией и без, а также противоаритмический эффект, выраженный в процентном соотношении. Антиаритмическая активность оценивалась по способности предупреждать развитие нарушения ритма сердца, вызванные введением аконитина, с определением основных параметров среднеэффективной дозы и антиаритмического индекса. В качестве эталонных препаратов были использованы антиаритмики I класса прокаинамид и аллапинин, близких по предполагаемому механизму действия к исследуемым соединениям.

Исследования антиаритмической активности соединений на хлоридкальциевой модели аритмии проводили на нелинейных крысах-самцах под наркозом и контролем ритма сердца с помощью ветеринарного электрокардиографа. Аритмию вызывали введением в латеральную хвостовую вену 10% раствора кальция хлорида в дозировке 250 мг/кг, вызывающего тяжелые летальные нарушения сердечного ритма. Введение исследуемых растворов, регистрация ЭКГ, оценка антиаритмической активности производились по тем же критериям и параметрам, идентичных при аконитиновой модели аритмии. Результаты сопоставлялись с эталонным препаратом - антиаритмиком IV класса верапамиллом.

По результатам исследования был проведен молекулярный докинг для анализа взаимодействия молекул исследуемых соединений с макромолекулами потенциальных мишеней – потенциалзависимыми натриевыми каналами с использованием компьютерной программы AutoDock Vina 4 с параметром полноты равным 8. После расчетов результатов молекулярного докинга были выбраны позиции, в которых соединения образовали наиболее прочные связи, и при этом показатели среднеквадратичного отклонения были равны 0. В качестве препарата сравнения был выбран лидокаин, имеющий местноанестезирующий и антиаритмический эффекты.

#### **Объекты исследования:**

Нами было изучено 16 новых синтезированных соединений под лабораторным шифром разработчиков МАВ (местноанестезирующее вещество):

- 6 производных пиперидина – МАВ-250, МАВ-251, МАВ-252, МАВ-286, МАВ-294, МАВ-295;

- 10 производных пиперазина – МАВ-242, МАВ-253, МАВ-267, МАВ-268, МАВ-269, МАВ-270, МАВ-271, МАВ-276, МАВ-277, МАВ-278.

Данные соединения были синтезированы в лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук имени А. Б. Бектурова» в виде субстанций, предназначенных для дальнейшего приготовления водных растворов *ex tempore*.

**Предмет исследования:** показатели прогноза фармакологической активности, острой токсичности, глубины и продолжительности

местноанестезирующей активности при инфльтрационной и проводниковой анестезии, данные электрокардиографии, результаты молекулярного докинга.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Изучаемые производные пиперидина и пиперазина являются малотоксичными веществами. При однократном подкожном введении наименьшую токсичность проявили соединения МАВ-286 => МАВ-294 => МАВ-295 => МАВ-267, показатели которых были ниже степени токсичности эталонных препаратов.

2. Новые производные пиперидина обладают местноанестезирующим действием при инфльтрационной анестезии. Наиболее активные из них МАВ-286 и МАВ-294 превосходят по продолжительности инфльтрационной анестезии новокаин и лидокаин.

3. Производные пиперидина и пиперазина оказывают в разной степени местноанестезирующий эффект при проводниковой анестезии, уступающий препаратам сравнения по основным показателям.

4. Производное пиперидина МАВ-294 проявляет выраженную противоаритмическую активность на фоне аконитиновой аритмии у лабораторных крыс, превосходя новокаинамид и аллапинин по антиаритмическому индексу, что свидетельствует о высокой безопасности. Новые производные пиперидина МАВ-286 и МАВ-294 не оказывают антиаритмического действия на хлоридкальциевой модели нарушения ритма сердца.

6. Наличие в молекуле активного соединения атома фтора в мета-положении усиливает местноанестезирующую активность, в то время как введение фтора в орто-положение приводит к повышению антиаритмической активности. «Утяжеление» молекул за счет введения различного рода заместителей приводит к снижению активности за счет уменьшения растворимости и, как следствие, биодоступности.

#### **Основные результаты исследования.**

Всесторонний анализ представленных результатов компьютерного прогнозирования производных пиперидина и пиперазина приводит к выводу, что новые соединения следует рассматривать как потенциальные вещества для разработки новых высокоэффективных лекарственных средств с широким спектром практического применения. Анализ химической структуры *in silico* изучаемых соединений выявил широкий спектр вероятных эффектов.

Два соединения были исключены из исследования: МАВ-250 - ввиду плохой растворимости, МАВ-253 – по причине выраженного местнораздражающего действия при подкожном введении.

Анализируя результаты токсичности можно заключить, что все изучаемые производные пиперидина и пиперазина в соответствии с показателями LD<sub>50</sub> относятся к малотоксичным веществам, превышающие таковой показатель новокаина. Наименьшая токсичность при подкожном введении была определена у фторбензойных аналогов казкаина, являющихся производными пиперидина МАВ-286 (LD<sub>50</sub> 1447,51±72,25 мг/кг), МАВ-294 (LD<sub>50</sub> 1121,1±157,4 мг/кг) и МАВ-295 (LD<sub>50</sub> 1002,3±111,7 мг/кг). В ряду производных пиперазина наименьшую токсичность показало соединение МАВ-267 (LD<sub>50</sub> 792,9±105 мг/кг). МАВ-286 при внутривенном введении

превышал значения LD<sub>50</sub> новокаинамида и аллапинина в 2,5 и 31 раз соответственно, в то время как МАВ-294 оказался менее токсичным, чем аллапинин в 12,5 раз.

Анализ экспериментальных данных скрининга свидетельствует, что 12 из 14 изученных соединений оказывали в разной степени местноанестезирующую активность при инфльтрационной и проводниковой анестезии. При инфльтрационной анестезии выраженная активность была обнаружена среди производных пиперидина МАВ-286>МАВ-294>МАВ-251, индекс анестезии которых достиг максимального значения, а 0,5% растворы статистически значимо превышали по длительности полной анестезии аналогичные растворы новокаина, лидокаина и тримекаина в среднем в 1,6 - 4 раза. Из производных пиперазина наибольшую длительность полной анестезии, статистически значимо превосходящую эталонные препараты, показало соединение МАВ-269. На этапе скрининга проводниковой анестезии местноанестезирующее действие в 75-100% наблюдался при изучении соединений МАВ-286, МАВ-294, МАВ-277, МАВ-278. Местноанестезирующий эффект в 50-63% наблюдался при изучении других 8 соединений, в связи с чем данная группа также была включена для дальнейших углубленных исследований.

Проведенные углубленные исследования местноанестезирующего действия путем инфльтрации передней брюшной стенки кролика подтвердили наличие эффекта у МАВ-251, МАВ-286 и МАВ-294 но без наступления полной 100% анестезии. МАВ-286 в 0,5% растворе оказался активнее новокаина в 3,6 раза и лидокаина 1,8 раз по продолжительности инфльтрационной анестезии, и был сопоставим с тримекаином. МАВ-294 отличался более длительным латентным периодом и уступал тримекаину по продолжительности действия, но в то же время действовал дольше новокаина и лидокаина в 2,5 и 1,3 раза соответственно. МАВ-251 действовал дольше новокаина на 16,5 минут, уступая лидокаину и тримекаину.

При изучении местноанестезирующей активности при проводниковой анестезии все исследуемые соединения производных пиперазина не вызывали полную анестезию. Общая продолжительность действия уступала всем эталонным препаратам.

Сравнительный анализ антиаритмической активности с современными антиаритмическими препаратами показал наличие наиболее выраженного профилактического действия на развитие аритмии при введении МАВ-294, где эффективность профилактики развития аритмии при введении низкой дозировки 0,1 мг/кг наблюдалась в 90% случаев. Данное соединение превосходило новокаинамид и аллапинин по условной широте фармакологического действия, что подтверждает его безопасность в практическом применении. Максимальное значение противоаритмического эффекта МАВ-286 составило 40% в дозировке 1,0 мг/кг, однако преимуществом данного вещества является его более высокий уровень безопасности, о котором свидетельствует высокий противоаритмический индекс. В ходе регистрации ЭКГ в эксперименте существенным преимуществом данных соединений является эффективность в низкой дозировке, отсутствие аритмогенного эффекта и стабильный контроль ритма.



Таким образом, результаты опытов с применением аконитиновой модели аритмии свидетельствуют о значительном влиянии вышеуказанных соединений на натриевые каналы.

Было установлена низкая профилактическая эффективность в общем диапазоне дозировок от 0,1 мг/кг до 15 мг/кг, сопровождающаяся 100% летальностью лабораторных животных, для соединений МАВ-286 и МАВ-294 при аритмии, вызванной нарушением тока ионов кальция в сравнении с верапамилом. Это подтверждает меньшую способность данных соединений влиять на кальциевые каналы.

Анализ химической структуры и выявленной активности позволил установить следующие взаимосвязи. Введение атома фтора в мета-положение усиливает местноанестезирующую активность МАВ-286 при инфильтрационной анестезии. Расположение атома фтора в орто-положении у МАВ-294 сохраняет достаточно сильную местноанестезирующую активность, одновременно усиливает антиаритмическую активность соединения. Более продолжительная полная анестезия наблюдалась у МАВ-269, у которого фтор находится в орто-положении. У соединений с умеренной активностью с длительным эффектом МАВ-268 атом фтора находится в пара-положении, а у МАВ-270 - в мета-положении. В ряду производных пиперазина МАВ-276, МАВ-277 и МАВ-278 были введены группы мета-феноксифенила и диметоксифенила, «утяжелившие молекулы», что привело к значительному снижению активности, по-видимому, связанному со снижением растворимости и биодоступности.

Результаты молекулярного докинга позволили получить важное научное представление о потенциальных молекулярных взаимодействиях МАВ-251, МАВ-286 и МАВ-294 с мишенями  $Na_v1.4$  и  $Na_v1.5$ . Согласно результатам соединения показали наличие большого количества видов образуемых связей, в том числе и более сильных при докинге с макромолекулами натриевых каналов как нервных волокон на периферии, так и в кардиомиоцитах в сравнении лидокаином, что вероятно обеспечивает выраженный эффект. Соединение МАВ-294 с  $Na_v1.5$  образует схожие виды связей в фрагментах молекулы в сравнении с лидокаином, являющимся антиаритмиком.

#### **Научная новизна работы.**

Впервые проведено доклиническое исследование острой токсичности новых синтезированных оригинальных соединений из группы азагетероциклов, ранее не изученных. Установлено, что изучаемые вещества относятся к малотоксичным соединениям, где показатели LD50 варьировали в пределах 508,5 - 1447,51 мг/кг при подкожном пути введения.

В ходе работы впервые проведен скрининг и углубленные исследования местноанестезирующей активности абсолютно новых производных пиперидина и пиперазина при инфильтрационной и проводниковой анестезии. Установлено наличие среди новых синтезированных производных пиперидина соединений под лабораторными шифрами МАВ-251, МАВ-286 и МАВ-294, обладающих выраженным местноанестезирующим эффектом при инфильтрационной анестезии, о чем свидетельствуют показатели индекса анестезии, общей продолжительности местной анестезии от 40,3 до 85 минут.

Определена малая эффективность производных пиперазина и пиперидина при проводниковой анестезии.

На уровне скрининга впервые показана антиаритмическая активность двух наиболее эффективных производных пиперидина с высокими показателями антиаритмических индексов при проведении экспериментальных исследований в широком диапазоне доз с механизмами влияния на  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  каналы. Выявлено соединение МАВ-294 с наиболее выраженной профилактической активностью в развитии аритмии.

Впервые проведены исследования по анализу химической структуры и природы заместителей соединений и их влияния на активность, а также молекулярный докинг наиболее перспективных соединений, определивший значения силы стыковки с мишенью и подтвердивший полученные экспериментальные данные активности.

#### **Теоретическая и практическая значимость.**

Выявленные среди новых производных пиперидина и пиперазина высокоактивных, длительно действующих и малотоксичных соединений с местноанестезирующим и антиаритмическим действием, а также рядом преимуществ по сравнению с уже используемыми в клинической практике препаратами позволили расширить сферу изучения в данном направлении.

Полученные результаты дадут возможность в перспективе разработать на их основе новые препараты, повышающие эффективность и безопасность проводимой анестезии в различных областях медицины и применяемые для лечения нарушений ритма сердца, что также заложит основу для дальнейшего изучения их эффективности на уровне клинических испытаний.

Выявлены основные закономерности между химическим строением и фармакологической активностью среди новых производных пиперидина и пиперазина, что позволит химикам в дальнейшем проводить целенаправленный синтез химических соединений, обладающих мембраностабилизирующей активностью.

Результаты доклинических исследований острой токсичности и местноанестезирующей активности МАВ-251, МАВ-286, МАВ-295 легли в основу получения патентов на полезную модель РК. В соответствии с выявленной выраженной антиаритмической активностью соединения МАВ-294 была подана заявка на патент на изобретение в РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» РК.

Получен акт внедрения «Применение результатов НИР по изучению местноанестезирующей активности новых производных пиперидина» в образовательный процесс по дисциплине "Доклинические исследования" для обучающихся 5 курса ОП «Фармация».

#### **Личный вклад автора.**

Диссертационная работа является авторским научным трудом Хайитовой Малики Давранбековны, выполненная непосредственно диссертантом под руководством научных консультантов. Автором тщательно проработан литературный обзор по выбранному научному направлению, разработан протокол исследования, самостоятельно проведены прогностический анализ *in silico* и все лабораторные эксперименты. Автором осуществлялся сбор материалов и их обработки с дальнейшим анализом,

интерпретацией, а также описанием полученных результатов и формулировкой выводов. Диссертантом были подготовлены и опубликованы статьи, описания к патентам, а также рукопись настоящей диссертации.

#### **Выводы:**

1. Все испытанные соединения имели низкие значения  $LD_{50}$  в пределах от 508,5 мг/кг до 1447,51 мг/кг, превышающие таковой показатель новокаина, как одного из малотоксичных местных анестетиков. При однократном подкожном введении наименьшую токсичность проявили соединения МАВ-286, МАВ-294, МАВ-295, МАВ-267.

2. При скрининге 12 из 16 изученных соединений оказывали в разной степени местноанестезирующую активность. При инфльтрационной анестезии высокую активность проявили вещества производных пиперидина МАВ-286, МАВ-294, МАВ-251. При проводниковой анестезии высокая активность наблюдалась при изучении МАВ-286, МАВ-294, МАВ-277, МАВ-278.

3. При углубленном исследовании производных пиперидина МАВ-251, МАВ-286 и МАВ-294 подтверждено наличие местноанестезирующей активности при инфльтрационной анестезии. МАВ-286 и МАВ-294 действует длительнее новокаина и лидокаина в 1,3 – 3,6 раза. При проводниковой анестезии производные пиперидина и пиперазина оказывают слабовыраженную активность, уступающую препаратам сравнения по всем параметрам.

4. МАВ-294 обладает выраженной антиаритмической активностью, превосходя по широте терапевтического действия новокаинамид и аллапинин на модели аконитиновой аритмии, что свидетельствует о наличии блокирующего влияния на натриевые каналы. Экспериментальные исследования на хлоридкальциевой модели аритмии указывают на отсутствие влияния на кальциевые каналы.

5. Введение в молекулу МАВ-286 атома фтора в мета-положение усиливает местноанестезирующую активность, в то время как наличие фтора в орто-положении в структуре МАВ-294 обуславливает выраженную антиаритмическую активность. «Утяжеление» заместителей в молекуле приводит к снижению местноанестезирующей активности.

#### **Апробация и реализация работы.**

Материалы и положения диссертации были доложены на научных конференциях и форумах:

- международной конференции «Наука и образование: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» (г.Ташкент – 16 апреля 2021г.);

- республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы фармакологии Республики Казахстан» (г.Нур-Султан - 12 ноября 2021г.);

- международной научно-практической конференции «Медицинская наука в эру цифровой трансформации» (г.Курск-10 декабря 2021г.);

- 1-м Международном Asfen Forum - новое поколение 2023, секция «Биомедицина» (г.Алматы - 5-6 июня 2023г.);

- 3-й международной конференции «Scientific Research and Experimental Development» (Англия, Лондон, 15-16 июня 2023).

**Публикации по теме диссертации.**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из которых:

- 1 статья в официальном журнале румынского общества фармацевтических наук «Farmacia» (Scopus - 61 перцентиль);

- 3 статьи в периодических изданиях, рекомендованных КОКСНВО МНВО РК;

- в 2-х материалах отечественных и международных конференций;

- 3 патента на полезную модель РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» РК №8253 (14.07.2023г.), №8395 (01.09.2023г.), №8496 (06.10.2023г.).

-1 статья принята в печать в журнал Brazilian Journal of Medical and Biological Research (Scopus – 84 перцентиль).

**Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 150 страницах, иллюстрирована 14 таблицами и 68 рисунками. Работа состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), результаты собственных исследований и их обсуждение (глава 3), заключения, списка использованных источников, 4 приложений. Библиография включает 226 литературных источника, из них 31 - отечественный, 195 - зарубежных.