

**Письменный отзыв официального рецензента
кандидата медицинских наук Сейдахметовой Розы Батталовны
на диссертационную работу докторанта Хайитовой Малики Давранбековны на тему: «Поиск потенциальных
местноанестезирующих средств среди новых производных пиперидина и пиперазина», представленную на
соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10103 – «Медицина»**

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) <u>Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</u></p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) <u>Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</u></p>	Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению «Наука о жизни и здоровье» развития науки в Республике Казахстан. Направление исследования также согласуется с «Комплексным планом по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы», п/п 28 «Разработка и утверждение комплекса мер по поддержке исследований, разработок и закупа вакцин, ЛС, МИ для профилактики, диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных болезней при локализации производства на территории Республики Казахстан в рамках проектов ВОЗ и отечественных разработок». Исследования по изучению острой токсичности и местноанестезирующей активности новых производных пиперазина был выполнен в рамках проекта АР09563106 «Изыскание и фармакологическое изучение новых местноанестезирующих средств среди производных пиперазина» (№0121РК00621, 2021г.), финансируемого Министерством образования и науки Республики Казахстан. Производные пиперидина изучались в ходе реализации внутривузовского гранта НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова» «Изучение фармакологических свойств новых азотистых соединений» (№0122РКИ0052, 2022-2023гг.).
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит	Представленная работа имеет важный фундаментальный

		<p>существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u>/не раскрыта</p>	<p>характер в доклинических исследованиях по поиску новых местноанестезирующих и антиаритмических средств в ряду азазетероциклических соединений. При анализе экспериментального материала были получены абсолютно новые данные по токсичности и фармакологической активности наиболее перспективных производных пиперидина МАВ-286 и МАВ-294 при инфльтрационной анестезии и на фоне аконитиновой аритмии, что в свою очередь создает необходимые предпосылки для дальнейших углубленных исследований, направленных на разработку в перспективе лекарственных средств на их основе. Значимыми представляются и результаты малой эффективности производных пиперидина и пиперазина при проводниковой анестезии, отсутствия у них антиаритмического действия на хлоридкальциевой модели нарушения ритма, свидетельствующие о нецелесообразности продолжения исследования в данном направлении. Диссертация Хайитовой М.Д. также вносит свой вклад в сферу развития целенаправленного синтеза лекарственных веществ.</p>
3.	<p>Принцип самостоятельности</p>	<p>Уровень самостоятельности: 1) Высокий; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет</p>	<p>Автором тщательно проработан литературный обзор современных отечественных и зарубежных научных источников, самостоятельно разработан дизайн и протокол исследования, проведены все экспериментальные исследования с использованием моделей <i>in silico</i> для прогноза фармакологической активности и <i>in vivo</i> для изучения фармакологической активности, молекулярный докинг. В ходе выполнения работы лично докторантом осуществлялись сбор материалов, их статистическая обработка, анализ и интерпретация, а также были даны описания полученных результатов и сформулированы выводы, подготовлены и опубликованы статьи, описания к патентам, а также рукопись настоящей диссертации.</p>

4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p>1) Обоснована;</p> <p>2) Частично обоснована;</p> <p>3) Не обоснована.</p>	<p>Практическое развитие местной анестезии и противоаритмической терапии тесно связано с важной в теоретическом и практическом плане проблемой поиска и фармакологического изучения новых соединений с местноанестезирующим и антиаритмическим действиями, чему посвящено диссертационное исследование. Актуальность диссертации не вызывает сомнений, настоящее положение и пути решения проблем данной области научных знаний полностью раскрыта в первой главе диссертации.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <p>1) Отражает;</p> <p>2) Частично отражает;</p> <p>3) Не отражает</p>	<p>Логическая структура диссертации, ее содержание соответствуют теме и включает все требуемые разделы, предусмотренные экспериментальным характером исследования и соответствующей методологией.</p>
		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p>1) соответствуют;</p> <p>2) частично соответствуют;</p> <p>3) не соответствуют</p>	<p>Цель диссертационного исследования четко сформулирована и заключается в выявлении среди новых производных пиперидина и пиперазина малотоксичных и наиболее перспективных соединений, обладающих местноанестезирующим и антиаритмическим свойствами. Задачи исследования для достижения указанной цели поставлены в логической последовательности, в полной мере позволяют раскрыть тематику и поэтапно изложить полученные результаты и сформулировать выводы.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p>1) полностью взаимосвязаны;</p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Разделы диссертационной работы Хайитовой М.Д. приведены логически взаимосвязанной последовательности в соответствии с поставленными целью и задачами, подтверждающей соблюдение внутреннего единства идеи, примененных методов и основных положений.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по</p>	<p>Докторантом проведен подробный анализ изучаемой проблемы местной анестезии с использованием достаточного количества литературного материала, по итогам которого дана оценка</p>

		<p>сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов 	<p>положения применения местноанезирующих средств, достижений и недостатков, применяемых ЛС, возможных направлений поиска новых веществ, а также фармакологических эффектов производных пиперидина и пиперазина и их перспективность. В результате был составлен соответствующий протокол исследования.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%) 	<p>Хайитовой М.Д. впервые были проведены доклинические исследования 16 абсолютно новых ранее не изученных соединений производных пиперидина и пиперазина. В ходе исследования были изучены острая токсичность, проведены скрининговые и углубленные исследования местноанестезирующего действия при инфильтрационной и проводниковой анестезии, антиаритмическая активность двух наиболее эффективных производных пиперидина. Осуществлен анализ химической структуры и природы заместителей соединений и их влияния на активность, а также молекулярный докинг. Научная новизна результатов исследования подтверждается получением патентов на полезную модель РК для соединений МАВ-251, МАВ-286, МАВ-295, обладающих местноанестезирующей активностью.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%) 	<p>Выводы представленной диссертации являются новыми, ввиду их формулировки на основании проведенного исследования ранее не изученных соединений производных пиперидина и пиперазина на оценку токсичности, наличие местноанестезирующей и антиаритмической видов активности и анализа «структура - активность».</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p>	<p>Выявленные при углубленном исследовании наиболее активные производные пиперидина МАВ-251, МАВ-286, МАВ-294 с подтвержденным наличием местноанестезирующей активности при инфильтрационной анестезии, превосходящий препараты</p>

		<p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>сравнения по безопасности и продолжительности анестезии, а также МАВ-294 с антиаритмической активностью и имеющего преимущества перед эталонами по широте терапевтического действия, могут быть предложены для дальнейших исследований и разработки препаратов-кандидатов на их основе.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Использованные при выполнении всех этапов работ научно-методические подходы и экспериментальные модели являются общепринятыми и признаваемыми, соответствуют требованиям, предъявляемым доклиническим исследованиям в данном направлении. Полученные результаты, характеризующиеся рациональной интерпретацией, были сопоставлены с данными других исследователей. Качественно проведенный статистический анализ полученных данных свидетельствует об убедительных результатах, а также обосновывает выносимые на защиту положения. Достоверность выводов диссертации Хайитовой М.Д. достигнута благодаря применения современных адекватных и информативных методов исследования, достаточным количеством наблюдений.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) доказано;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да;</p>	<p>Основные положения, выносимые на защиту - доказаны, все результаты новые, не являются тривиальными. Уровень применения - средний, так как результаты дают возможность для дальнейшего углубленного исследования и расширения арсенала местных анестетиков и антиаритмиков.</p> <p>По материалам диссертации опубликованы 9 научных работ, из которых:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 статья в официальном журнале румынского общества фармацевтических наук «Farmacia» (Scopus - 61 перцентиль); - 3 статьи в периодических изданиях, рекомендованных КОКНВО МНВО РК; - в 2-х материалах отечественных и международных конференций;

		<p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>- 3 патента на полезную модель РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» Республики Казахстан №8253 «Соединение 1-(4-(нафталин-1-илокси)бут-2-инил]-4-фенилпиперидин в комплексе с β-циклодекстрином, обладающее местноанестезирующей активностью» (Приложение А), №8395 «Применение гидрохлорида 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-(3-фторбензоилокси)пиперидина в качестве местного анестетика» (Приложение Б), №8496 «Соединение 1-(2-этоксиэтил)-4-(циклопропилэтинил)-4-[(2-фторбензоил)окси] пиперидина в комплексе с β-циклодекстрином, обладающее местноанестезирующей активностью» (Приложение В).</p> <p>1 статья была принята в печать в журнал Brazilian Journal of Medical and Biological Research (Scopus – 84 перцентиль).</p>
8.	<p>Принцип достоверности</p> <p>Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p> <p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>Методология диссертационного исследования обоснована, полностью способствует достижению поставленных задач. Докторантом на достаточно высоком научном уровне использованы сочетания различных подходов и современных общепринятых экспериментальных методов исследования на этапах первичного скрининга и углубленных исследований. Объекты исследования, этические основы, данные по лабораторным животным и их содержанию, использованные модели и референтные препараты детально описаны во второй главе диссертации.</p> <p>Начальный этап включал <i>in silico</i> исследования с применением онлайн компьютерных программ SwissTargetPrediction и PASS на платформе Way2Drug с целью определения вероятных мишеней и спектра фармакологической активности. В ходе экспериментальных работ были проведены исследования острой токсичности, скрининг по модели Bulbring и Wajda при инфльтрационной анестезии и по методу Bianchi для изучения активности при проводниковой анестезии. На этапе углубленных</p>

			<p>исследований были применены методы, моделирующие клиническое применение лекарственных веществ: инфльтрационной анестезии брюшной стенки кролика, а также метод tail flick. С целью оценки влияния на натриевые и кальциевые каналы в исследовании антиаритмической активности использовались аконитиновая и хлоридкальциевая модели аритмии. Применение молекулярного докинга позволило провести анализ взаимодействия молекул наиболее активных соединений с макромолекулами потенциальных мишеней – потенциал-зависимых Na⁺ каналов с использованием программы AutoDock Vina 4.</p>
		<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Результаты получены с применением широкого набора современных методов, соответствующих цели и задачам по изучению токсичности, местноанестезирующей и антиаритмической видов активности. Выводы диссертационного исследования и выявленные взаимосвязи обоснованы и подтверждаются результатами проведенных экспериментов по изучению безопасности и фармакологической активности, проведенным статистическим анализом с использованием общепринятых методов статистики.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Представленные в диссертационной работе важные утверждения подтверждены соответствующими ссылками на актуальные и достоверные научные источники.</p>
		<p>8.5 Использованные источники литературы <u>достаточны</u>/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Диссертантом в полной мере проведен анализ текущего состояния исследуемой проблемы на достаточном количестве литературного материала. Список использованных источников содержит 226 наименований. Литературный обзор раскрывает достижения и проблемы применения местной анестезии,</p>

			<p>включает характеристику существующих и активно применяемых местных анестетиков, описывает возможные механизмы их мембраностабилизирующего действия, нежелательных побочных реакций, а также показывает перспективы поиска новых веществ и обоснованность выбора производных пиперидина и пиперазина в качестве объектов исследования.</p>
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Теоретическая значимость диссертации заключается в расширении сферы доклинических исследований мембраностабилизирующей активности, обуславливающей наличие местноанестезирующего и антиаритмического эффектов, новых производных пиперидина и пиперазина и вносит уточнения по механизмам действия.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Полученные результаты по соединениям с выраженным действием могут способствовать разработке оригинальных препаратов, имеющих преимущества по безопасности и эффективности перед широко применяемыми местными анестетиками и антиаритмиками, а также послужат основой для проведения дальнейших клинических испытаний. Так, получены патенты на полезную модель по 3-м наиболее активным соединениям МАВ-251, МАВ-286, МАВ-295 с местноанестезирующей активностью, подана заявка на патент на изобретение по производному пиперидина МАВ-294 с противоаритмической активностью. Установленные закономерности связи между химической структурой и фармакологической активностью изученных соединений могут использоваться сотрудниками химических лабораторий для дальнейшего целенаправленного синтеза новых лекарственных веществ с мембраностабилизирующей активностью. Результаты проведенной научно-исследовательской работы нашли применение и в образовательной деятельности в форме</p>

			внедрения по дисциплине «Доклинические исследования» для обучающихся 5 курса ОП «Фармация» на кафедре фармакологии КазНМУ.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложенные докторантом наиболее перспективные новые соединения производных пиперидина, выявленные в ходе проведения исследования, представляют интерес и могут быть предложены для дальнейшего углубленного изучения и разработки лекарственных средств на их основе.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Работа характеризуется последовательным грамотным и доступным для восприятия изложением материалов диссертации. Принципиальных замечаний, снижающих качество диссертационной работы, обнаружить не удалось. Диссертационная работа Хайитовой Малики Давранбековны на тему «Поиск потенциальных местноанестезирующих средств среди новых производных пиперидина и пиперазина», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10103 – «Медицина» является законченной научно-исследовательской работой, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание степени доктора философии (PhD), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Официальный рецензент:
кандидат медицинских наук,
ассоциированный профессор кафедры клинической
фармакологии и доказательной медицины
НАО «Медицинский университет Караганды»



Сейдахметова Роза Батталовна

