

## Письменный отзыв официального рецензента

доктора медицинских наук, профессора Шабанова Петра Дмитриевича  
на диссертационную работу докторанта Хайитовой Малики Давратбековны на  
тему: «Поиск потенциальных местноанестезирующих средств среди новых  
производных пиперидина и пиперазина», представленную на соискание степени

доктора философии (PhD)

Критерии 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) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Диссертационная работа Хайитовой Малики Давратбековны на тему: «Поиск потенциальных местноанестезирующих средств среди новых производных пиперидина и пиперазина», представленную на соискание степени доктора философии (PhD), соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан, направление «Наука о жизни и здоровье»</p>
2.	Важность для науки	Работа <b>вносит/не вносит</b> существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта	<p>Диссертация представляет собой фундаментальное исследование, направленное на решение практических медицинских задач. Такое сочетание – фундаментальность и практичность – делает работу востребованной не только для фармакологического сообщества, но и для медицины в целом. Работа вносит вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта. Конкретно, в работе проведен скрининг и углубленные исследования местноанестезирующей и антиаритмической активности нескольких новых производных пиперидина и пиперазина при инфльтрационной и проводниковой анестезии. Доказано наличие у части из них (МAB-251, МAB-286 и МAB-294) высокой фармакологической активности, что предполагает дальнейшее исследование данных соединений для внедрения в практику.</p>

3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <b>Высокий</b> ; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	Работа выполнена самостоятельно, уровень самостоятельности высокий, что видно из литературного обзора, представления полученных данных, их анализа и сделанных выводов и рекомендаций.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <b>Обоснована</b> ; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	Актуальность исследуемой проблемы высокая, обоснована, определяется недостаточностью наличия местноанестезирующих и противоаритмических веществ среди медицинских препаратов для практического применения.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <b>Отражает</b> ; 2) Частично отражает; 3) Не отражает	Содержание диссертации в полной мере отражает тему исследования.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <b>соответствуют</b> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	Цель и задачи исследования полностью соответствуют заявленной теме диссертации.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <b>полностью взаимосвязаны</b> ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	Все разделы и положения диссертации логически и полностью взаимосвязаны. Внутренняя логика исследования прослеживается на всех этапах выполнения работы: от ее планирования до выполнения и анализа полученных результатов.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <b>критический анализ есть</b> ; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов	Предложенные автором новые решения в части подходов к изучению производных пиперидина и пиперазина в качестве местноанестезирующих и антиаритмических средств аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями на основе критического анализа, с использованием препаратов сравнения.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) <b>полностью новые</b> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Научные результаты следует оценить как полностью новые, а положения, выносимые на защиту, как принципиальные и глубокие для решения поставленных задач.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <b>полностью новые</b> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Выводы диссертации полностью новые, хорошо аргументированы полученными экспериментальными данными и проведенным докингом соединений на основе международных баз данных.



		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>полностью новые;</b></li> <li>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</li> <li>3) не новые (новыми являются менее 25%)</li> </ol>	<p>Технические (использование стандартных моделей), технологические (дизайн исследования), экономические (синтез оригинальных соединений и сравнение с известными аналогами) и управленческие (построение диссертации, соответствие стандартам и ГОСТам) решения являются полностью новыми и обоснованными.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы <b>основаны/не основаны</b> на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Все основные выводы основаны на полученных экспериментальных результатах исследования, которые следует оценить как весомый вклад с научной точки зрения, хорошо доказанный и обоснованный.</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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>доказано;</b></li> <li>2) скорее доказано;</li> <li>3) скорее не доказано;</li> <li>4) не доказано</li> </ol> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) да;</li> <li>2) <b>нет</b></li> </ol> <p>7.3 Является ли новым?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) да;</li> <li>2) нет</li> </ol> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) узкий;</li> <li>2) <b>средний;</b></li> <li>3) <b>широкий</b></li> </ol> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) да;</li> <li>2) нет</li> </ol>	<p>Положение 1. Изучаемые производные пиперидина и пиперазина являются малотоксичными веществами. При однократном подкожном введении наименьшую токсичность проявили соединения МАВ-286 =&gt; МАВ-294 =&gt; МАВ-295 =&gt; МАВ-267, показатели которых были ниже степени токсичности эталонных препаратов. Положение доказано, не является тривиальным, по содержанию новое, уровень применения средний, присутствует (доказано) в публикациях.</p> <p>Положение 2. Новые производные пиперидина обладают местноанестезирующим действием при инфильтрационной анестезии. Наиболее активные из них МАВ-286 и МАВ-294 превосходят по продолжительности инфильтрационной анестезии новокаин и лидокаин. Положение доказано, не является тривиальным, по содержанию новое, уровень применения средний, присутствует (доказано) в публикациях.</p> <p>Положение 3. Производные пиперидина и пиперазина оказывают в разной степени местноанестезирующий эффект при проводниковой анестезии, уступающий препаратам сравнения по основным показателям. Положение доказано, не является тривиальным, по содержанию новое, уровень применения широкий, присутствует (доказано) в публикациях.</p> <p>Положение 4. Производное пиперидина МАВ-294 проявляет выраженную противоаритмическую активность на фоне аконитиновой аритмии у</p>

			<p>лабораторных крыс, превосходя новокаиномид 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. Положение доказано, не является тривиальным, по содержанию новое, уровень применения средний, присутствует (доказано) в публикациях.</p> <p>5. 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.</p> <p>«Утяжеление» молекул за счет введения различного рода заместителей приводит к снижению активности за счет уменьшения растворимости и, как следствие, биодоступности. Положение доказано, не является тривиальным, по содержанию новое, уровень применения широкий, присутствует (доказано) в публикациях.</p>
8.	<p>Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно подробно описана</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>Выбор методологии исследования обоснован, базируется на существующих требованиях (стандартах) к доклиническому исследованию лекарственных веществ, описан достаточно подробно.</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; 2) нет</p>	<p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий. Кроме того, для анализа взаимодействия молекул наиболее активных соединений с макромолекулами потенциальных мишеней был проведен молекулярный докинг с использованием компьютерной программы AutoDock Vina 4.</p>
		<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности <b>доказаны и подтверждены</b> экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на</p>	<p>Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием. Автор имеет 3 патента на разработанные полезные модели, использованные в работе.</p>



		основе педагогического эксперимента): 1) да; 2) нет	
		8.4 Важные утверждения <b>подтверждены/частично</b> подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Основные утверждения полностью подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.
		8.5 Используемые источники литературы <b>достаточны/не</b> достаточны для литературного обзора	Используемые источники литературы (их 226, включая 31 отечественных и 195 на иностранных языках) достаточны для литературного обзора.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет	Диссертация имеет и теоретическое, и практическое значение.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет	Практическое значение работы определяется разработкой и изучением новых производных пиперидина и пиреразина в качестве местноанестезирующих и антиаритмических средств. Результаты имеют высокую вероятность применения на практике.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) <b>полностью новые</b> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложения для практики являются полностью новыми.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <b>высокое</b> ; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма высокое, оформление соответствует госту и стандартам.

Заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»  
доктор медицинских наук профессор



Петр Дмитриевич Шабанов,  
e-mail: pdshabanov@mail.ru  
тел. +7-921-900-1951

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12

17 мая 2024 года

Подпись Шабанова  
удостоверено  
Уд. Шабанов



Л. Ю. Зиссман