

## «УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор биологических наук, профессор РАН

Ребриков Денис Владимирович



«06» 06 2022 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о научно-практической значимости диссертационной работы Шукурова Аслиддина Сайфиддиновича «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность темы исследования**

Проблема поиска новых фармакотерапевтических средств, обладающих противосудорожной и антиэпилептогенной активностью при идиопатическом, а также вторичном – ишемическом, травматическом, токсико-инфекционном и дегенеративно-дистрофическом поражении головного мозга, – остается актуальной в настоящее время. Это определяется тем, что спектр клинических проявлений патологического процесса, включающий расстройства поведения, двигательной и чувствительной сфер,

нарушения мнестической и когнитивной функций, во многом определяют прогноз и исход рассматриваемой патологии. Немаловажным обстоятельством является и то, что адекватная лекарственная терапия судорожного синдрома, включающая использование противосудорожных препаратов различных классов, сопровождается высокой частотой развития побочных реакций как со стороны ЦНС, так и других органов и систем. Вместе с тем, нельзя не отметить, что возможности современного арсенала противозепилептических лекарственных средств с доказанной эффективностью по контролю судорожной готовности у пациентов с эпилепсией довольно ограничены – зачастую они оказываются малоэффективными в случае прогрессии заболевания и развития резистентных судорог.

Все это определяет важность и необходимость изыскания и изучения новых отечественных перспективных молекул потенциальных лекарственных средств для лечения конвульсивных эпизодов и профилактики эпилептогенеза, применение которых сочетало бы в себе высокую эффективность и безопасность. К таковым можно отнести производные известных, хорошо себя зарекомендовавших соединений, модификацией химической структуры которых возможно оптимизировать как профиль безопасности, так и спектр активности.

### **Связь с планами соответствующих отраслей науки и экономики России**

Настоящий диссертационное исследование выполнено при частичной финансовой поддержке государственного контракта №14.N08.11.0183 от 22.11.2017 года на выполнение прикладных научных исследований и экспериментальных разработок «Доклинические исследования лекарственного средства, действующего на NMDA-рецептор (ионотропный глутаматный рецептор) – глутаматный сайт, ионный канал, для лечения острых нарушений мозгового кровообращения», шифр 2017-14-N08-0088 в

рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», в соответствии с комплексным планом научных исследований ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Исследование поддержано грантом Президента Российской Федерации НШ-843.2022.3.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации А.С. Шукурова, не вызывает сомнений. Она обусловлена следующим: впервые проведены скрининговые исследования противосудорожной активности цинкового и магниевого соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты на модели аудиогенных судорог у мутантных мышей СЗН, которые подтвердили результаты внеэкспериментального количественного прогноза структура – активность, при этом наибольшим эффектом обладает цинковая соль ЛХТ-318, сопоставимая по силе подавления судорожных эпизодов с препаратом сравнения карбамазепином.**

Автором установлено, что внутрижелудочное курсовое введение цинковой соли 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-318 в дозах, составляющих 2,5 и 1,25% от показателя ЛД<sub>50</sub> крысам с пилокарпиновым эпилептогенезом предотвращает как частоту и тяжесть острого судорожного эпизода, так и частоту спонтанной отсроченной судорожной активности, снижает выраженность нейродегенеративных изменений в гипоталамусе и зубчатой борозде головного мозга животных, а также активность нейровоспалительной реакции.

Автором показано, что цинксодержащее соединение 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-318 в концентрации 1 мМ повышает выживаемость кортикальных нейронов свежей культуры мутантных мышей СЗН, индуцирует экспрессию кальций-связывающего белка парвальбумина в популяции ГАМКергических нейронов и подавляет спонтанную

обусловленную кальциевым электрогенезом судорожную активность нейронов в безмагниевой среде.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций** Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса адекватных современных методов, из которых обращают на себя внимание метод изучения выживаемости нейронов в культуре клеток при создании эпилептоподобных условий, а также использование метода внутриклеточного флуоресцентного биоимиджинга для регистрации кальциевого ответа NMDA-рецепторов.

Объем проведенных исследований достаточен для получения объективных данных. Статистическая обработка полученных материалов проведена с использованием современного пакета статистических программ для персонального компьютера. Полученные числовые данные корректно обработаны общепринятыми методами статистики, что позволяет считать результаты достоверными. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основываются на достаточном количестве экспериментов и аргументировано доказываются соответствующими исследованиями. Выводы и положения диссертации достаточно обоснованы и логически вытекают из представленного материала. Научно-практические рекомендации соответствуют содержанию работы и заслуживают одобрения.

#### **Значимость результатов работы для науки и практики**

Результаты исследования А.С. Шукурова носят как большое теоретическое значение, так и имеют несомненную практическую значимость. Они раскрывают новые аспекты фармакодинамики замещенных соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты, в том числе с металлосодержащими группировками. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что вещество ЛХТ-318 может представлять интерес для создания нового эффективного и безопасного противосудорожного и противосудорожного лекарственного средства.

Результаты работы внедрены в учебную работу кафедры фармакологии и фармацевтической технологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), отдела химии, технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ».

По результатам исследования в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, опубликованы 4 полнотекстовых статьи, в том числе 1 – в журнале, индексируемом международной системой цитирования Scopus.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

1. Учитывая несомненную теоретическую значимость выполненного Шукурова А.С. исследования, применение основных выводов и положений работы можно рекомендовать к внедрению в научно-исследовательскую работу лабораторий и кафедр, специализирующихся на исследованиях фармакологии церебропротекторных, антиэпилептических, противосудорожных и антигипоксических лекарственных средств, физиологии и патофизиологии ЦНС, осуществлении доклинических исследований лекарственных препаратов, в частности, в работу лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств и лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «БелГУ», кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ФГБОУ ВО

«Тверской государственной медицинской академии» Минздрава России, кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

2. Приоритетные результаты, свидетельствующие об антиконвульсивной и антиэпилептогенной активности цинка таурината (ЛХТ-318), а также механизмах установленной активности, могут быть использованы при чтении лекций и проведении лабораторных занятий по соответствующим разделам учебной программы дисциплины «Фармакология» в медицинских и фармацевтических ВУЗах России.

3. Результаты проведенного диссертантом исследования могут быть рекомендованы к использованию при разработке образовательных программ, факультативных курсов и написании учебных пособий и методических рекомендаций для аспирантов и докторантов, обучающихся по направлению подготовки «Фундаментальная медицина» и профилю «Фармакология, клиническая фармакология», а также ординаторов медицинских и фармацевтических специальностей.

#### **Замечания**

В целом диссертационная работа производит положительное впечатление, она построена по традиционному плану, изложена грамотным научным языком и соответствует всем необходимым требованиям. Автор проделал значительную экспериментальную и аналитическую работу, имеющую важное теоретическое и практическое значение. Принципиальных замечаний по работе нет.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Шукурова Аслиддина Сайфиддиновича «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное

значение для фармакологии, клинической фармакологии – изыскание перспективных лекарственных веществ, обладающих противосудорожным и антиэпилептогенным действием, и обоснование механизма их действия. По новизне, актуальности решаемых задач, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа А.С. Шукурова полностью соответствует п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева (протокол № 13 от «06» июня 2022 г.).

Заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

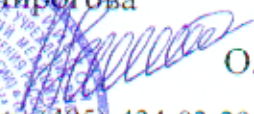
Николай Львович Шимановский

Подпись чл.-кorr. РАН проф. Н.Л. Шимановского заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, к.м.н., доцент



 О.М. Демина

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, телефон: (495) 434-03-29; электронная

почта: rsmu@rsmu.ru