

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Тарасов

2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения совместного заседания межкафедральной научно-практической конференции: кафедры фармакологии, кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Диссертация «Кардиопротективные свойства новых производных 7-тиетанилксантинов» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Крылова Ирина Дмитриевна, 2000 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2024 году по специальности «Педиатрия».

В 2025 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования - программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2397/Ао от 6 апреля 2026 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2026 года работает в должности преподавателя кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель:

Самородов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Кардиопротективные свойства новых производных 7-тиетанилксантинов», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Крыловой И.Д. «Кардиопротективные свойства новых производных 7-тиетанилксантинов» по специальности 3.3.6.

Фармакология, клиническая фармакология является законченным научно-квалификационным трудом, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и представляет собой самостоятельное исследование. В диссертации описан новый механизм реализации кардиопротекции ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, дополняющий существующие представления о реализации ишемического и реперфузионного повреждения сердца, позволяя совершенствовать и формировать новые знания в области кардиофармакологии.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности во всем мире. Инфарктом миокарда (ИМ), как наиболее тяжелой клинической формой ИБС, страдают более 7 миллионов человек во всем мире. По данным Федеральной Службы Государственной Статистики отмечается увеличение заболеваемости ИМ, так в 2020 году данный показатель составил 154 тысячи человек, тогда как в 2024 году – 170,1 тысяча человек, а летальность в региональных сосудистых центрах согласно данным автоматизированной системы мониторинга медицинской статистики составила 7,9% за 6 месяце в 2025 году, что демонстрирует увеличение смертности на 0,1% в сравнении с 2024 годом.

Несмотря на совершенствование методов реперфузионной терапии, фармакологической протекции миокарда, пациенты, перенесших ИМ страдают от прогрессирующей гибели кардиомиоцитов и формирования ремоделирования сердца, приводя к развитию сердечной недостаточности. Поэтому наиболее обширное изучение патогенетических механизмов ИМ, а также поиск новых терапевтических мишеней позволит разработать эффективные стратегии лечения и профилактики ишемического повреждения миокарда.

Процесс убиквитинирования – обратимое, строго контролируемое связывание убиквитина с образованием убиквитиновых цепей, которое

регулирует процессы деградации белка, клеточного цикла, восстановления ДНК, иммунного ответа. Деубиквитинирование, как основной механизм отрицательной регуляции вышеописанного явления, ингибирует процессы деградации белка посредством детекции и лизиса цепей убиквитина при помощи деубиквитиназ. Значение регуляции убиквитин–протеасомной системы описано при исследованиях различных патологий, таких как онкологические, нейродегенеративные заболевания, а также в последние годы новые исследования подтверждают влияние модуляции УПС в развитии сердечно–сосудистых заболеваний.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, представленные в диссертационной работе Крыловой И.Д., получены ею самостоятельно на базе кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автору принадлежит ведущая роль в планировании и разработке дизайна исследования, постановке цели и поиске методологических подходов для ее достижения. Углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, анализ и обобщение полученных результатов позволили автору сформулировать выводы и дать практические рекомендации по дальнейшему изучению производных 7-тиетанилксантинов.

Автор принимал непосредственное участие в планировании и выполнении экспериментов на лабораторных животных (грызуны) по изучению кардиопротективного действия производных 7-тиетанилксантинов и их механизма действия. Систематизация и описание полученных результатов, их статистическая обработка, графическое представление, формулирование выводов, написание и оформление диссертации выполнено лично автором.

Определяющим является его вклад в подготовку научных публикаций и внедрение в практику результатов исследования.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов и обоснованность декларируемых выводов обеспечены применением валидированных экспериментальных методик и адекватных методов исследования. Молекулярный докинг проведен на общедоступных платформах с применением стандартных протоколов. Анализ и систематизацию полученных данных выполняли при помощи статистической обработки данных. Научные выводы и рекомендации ясно отражают логику и последовательность проведенного исследования, они последовательно вытекают из экспериментальных данных и находятся в полном соответствии с современными представлениями и результатами, задокументированными в авторитетных публикациях по данной теме. Все первичные материалы и данные полностью подтверждают содержание работы и обеспечивают её высокую степень достоверности и объективности.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые были проведены исследования *in vitro* антиагрегационной активности и кардиопротективной активности *ex vivo* в модели изолированного сердца по методу Лангендорфа 13 новых производных 7-тиетанилксантинов. Установлено, что кардиопротективные эффекты наиболее активного соединения в исследуемом ряду 1,3-диметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-дион гидрохлорида связаны с модуляцией деубиквитирующего фермента USP-28 – новой таргетной мишени кардиопротекции.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

В рамках скрининга кардиопротективной активности была создана программа ЭВМ для автоматизированного подсчета зон ишемического повреждения. Полученные данные в рамках исследования позволили провести дальнейший поиск соединений, обладающих кардиопротективным действием в ряду производных 7-тиетанилксантинов. Установлен механизм действия 1,3-

диметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-дион гидрохлорида в качестве нового таргетного агониста деубиквитинирующего фермента USP-28, который является ранее неизученной мишенью кардиопротективной стратегии защиты миокарда, а также определена целесообразность дальнейших доклинических и клинических испытаний.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в возможности использования полученных данных при разработке новых кардиопротекторов для дальнейшего поиска терапевтических стратегий терапии ишемически-реперфузионного повреждения миокарда.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Крыловой Ирины Дмитриевны на тему «Кардиопротективные свойства новых производных 7-тиетанилксантинов» внедрены в научно-исследовательскую и образовательную деятельность кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) при изучении дисциплины «Фармакология» студентами по направлениям подготовки 33.05.01 Фармация, 31.05.02 Педиатрия (акт № 954 от 12.05.2026), федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского» по направлению темы государственного задания «Гипоксия критических состояний – ведущие механизмы развития, персонализированная диагностика и лечение» в рамках деятельности лаборатории экспериментальных исследований (акт № 254/2 от 03.04.2026), кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению «Фармакологический скрининг продуктов органического синтеза и природных

соединений. Доклинические исследования лекарственных средств», «Целенаправленный синтез биологически активных соединений и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ» (акт № 335 от 13.05.2026).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Диссертационная работа Крыловой И.Д. «Кардиопротективные свойства новых производных 7-тиетанилксантинов» одобрена Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 25-25 от 15.12.2025.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационное исследование соответствует Паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), пунктам направлений исследований:

п. 1. Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней;

п. 3. Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*;

п. 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток;

п. 6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором**

По результатам исследования автором опубликовано 22 работы, в том числе 3 научных статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, Pubmed, Springer, 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 – иные, 3 патента, 3 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 8 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, Pubmed, Springer:

1. Base-catalyzed reaction of isatins and (3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phosphonates as a tool for the synthesis of spiro-1,3-dioxolane oxindoles with anticancer and anti-platelet properties / A. V. Murashkina, A. V. Bogdanov, A. D. Voloshina [et al.] // *Molecules*. – 2024. – № 19. [Web of Science, Scopus, PubMed].

2. Способ оценки повреждения миокарда в условиях перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа / Юи. Ванг, Е. А. Смолярчук, Д. А. Кудлай, В. С. Щекин, К. А. Завадич, С. С. Сологова, Л. В. Корнопольцева, И. Д. Крылова, И. Р. Абдурахмонов, М. М. Галагудза, А. В. Самородов А.В.// *Фармация и фармакология*. – 2024. – Vol. 12. - № 2. – С. 105-116. [Web of Science, Scopus].

3. Results of preclinical studies of 4-(2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl)-1-(thietane-3-yl)-1h-1,2,4-triazole-4-th bromide in relation to the hemostasis system in vivo / Y. Wang, N. R. Bulatova, E. E. Klen [et al.] // *Drug Development & Registration*. – 2024. – Vol. 13. – № 1. – P. 241-246. [Scopus].

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1. Экспериментальное обоснование основных методов реперфузии миокарда с позиции современных представлений о развитии и течении острого коронарного синдрома / Т. А. Абзалилов, С. Н. Нурланова, И. И. Баширов, И. Д. Крылова, В. И. Корунас, К. С. Мочалов, А. В. Самородов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – № 6 (96). – С. 65-70.

2. Оценка экспериментальной эффективности метаболической поддержки миокарда в условиях ишемически-реперфузионного повреждения / В. И. Корунас, И. Д. Крылова, В. С. Щекин, Е. Е. Пономарев, Е. В. Кузнецова, А. В. Самородов, Ю. А. Богданова, Л. В. Старцева, С. Н. Нурланова, Т. А. Абзалилов, И. И. Баширов // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. – 2024. – № 2. – С. 19–23.

Иные публикации в научных изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, Pubmed, Springer:

1. Synthesis and antitumor activity of hybrid compounds based on aryl-substituted isatins and 2-chloroethynyl (4-(dimethylamino)phenyl)(2-hydrazinyl-2-oxoethyl)phosphinate / A. V. Bogdanov, A. A. Ivanova, A. D. Voloshina [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2024. – № 8. – P. 1962-1966. [Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts, Springer].

2. Роль убиквитин-протеасомной системы в развитии острого повреждения миокарда / Д. А. Кудлай, В. В. Тарасов, Е. А. Смолярчук, В. С. Щекин, К. А. Завадич, В. И. Корунас, И. Д. Крылова, А. В. Самородов // Терапевтический архив. – 2025. – Т. 97. – № 12. – С. 1031-1036. [Web of Science, Scopus, PubMed].

Патенты:

1. Патент № RU 2808110 C1 Российская Федерация, МПК A61K 36/28 (2006.01); B01D 11/02 (2006.01); A61P 7/02 (2006.01). Средство, обладающее

антиагрегационным и антикоагулянтным действием, и способ его получения : № 2023107277 : заявл. 27.03.2023 : опубл. 23.11.2023 / Елапов А. А., Марахова А. И., Пупыкина К. А., Самородов А. В. [и др.] // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2808110C1/ru>.

2. Патент № RU 2844554 C1 Российская Федерация, МПК C07D 209/34 (2006.01); A61K 31/404 (2006.01); A61P 7/02 (2006.01). Производные 1-додецилизатина, обладающие противотромботическим действием : № 2025111109 : заявл. 28.04.2025 : опубл. 04.08.2025 / Богданов А. В., Самородов А. В., Валиуллина З. А., Корунас В. И. [и др.] // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2844554C1/ru>.

3. Патент № RU 2859018 C1 Российская Федерация, МПК A61K 31/4425 (2006.01); A61P 9/10 (2006.01). Средство для профилактики апоптоза и некроза кардиомиоцитов при развитии ишемического реперфузионного повреждения миокарда : № 2025134178 : заявл. 04.12.2025 : опубл. 25.03.2026 / Самородов А. В., Халиуллин Ф. А., Тюрин А. В., Щекин В. С. [и др.] // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2859018C1/ru>

Свидетельства о государственной регистрации баз данных:

1. Свидетельство о регистрации базы данных 2024625426 Российская Федерация. Библиотека соединений, активных в отношении usр28 и/или usр40, проявляющих кардиопротективное и анти тромботическое действия – база данных : № 2024625186 : заявл. 12.11.2024 : опубл. 25.11.2024 / Ванг Ю., Ванг Же., Чен Х., Самородов А. В., Корунас В. И., Крылова И. Д. // Федерация службы по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 12.

2. Свидетельство о регистрации базы данных 2024625738 Российская Федерация. Библиотека производных изатина, ксантина и пирокатехина, обладающих кардиопротективным и анти тромботическим действиями. Богданов – база данных : № 2024625411 : заявл. 21.11.2024 : опубл. 04.12.2024 / Богданов А. В., Бухаров С. В., Иванова А. А., Кадомцева М. Е., Корунас В. И., Крылова И.

Д., Назмиева К. А., Валиуллина З. А., Нурланова С. Н., Самородов А. В., Юлдашов С. Ж., Давиров А. А. // Федерация службы по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 12.

3. Свидетельство о регистрации базы данных 2025622764 Российская Федерация. Реестр лабораторных животных с ишемическим и/или реперфузионным повреждением миокарда (экспериментальный этап) – база данных : № 2025622243 : заявл. 03.06.2025 : опубл. 26.06.2025 / Муминов Д. Д., Щекин В. С., Ванг Ю., Самородов А. В., Корунас В. И., Крылова И. Д., Баширова Л. И., Халиуллин Ф. А., Тюрин А. В. // Федерация службы по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 7.

Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ:

1. Свидетельство о регистрации базы данных 2025615761 Российская Федерация. Макрометрическая оценка ишемического и ишемически-реперфузионного повреждения миокарда – база данных : № 2025614184 : 04.03.2025 : опубл. 07.03.2025 / Пирогов К. С., Корунас В. И., Крылова И. Д., Щекин В. С., Муминов Д. Д., Стрельникова Е. А., Самородов А. В. // Федерация службы по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 3.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Смесь липидов как растворитель малорастворимых веществ для доклинической оценки потенциальных антиагрегантов и антикоагулянтов / И. Д. Крылова, Д. Д. Муминов, Р. А. Габдрахимова, К. А. Назмиева, К. А. Завадич – Текст : непосредственный // VI съезд фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства» : сборник материалов Experimental and Clinical Pharmacology. – Москва, 2023. – Т. 86. - № 11. – С. 88.

2. Ишемия изолированного сердца с непрерывной перфузией как метод оценки кардиопротективных свойств лекарственных субстанций / И. Д. Крылова, В. И. Корунас, Д. Д. Муминов, Р. А. Габдрахимова, А. К. Фахретдинова, А. В. Васильченко, А. В. Самородов – Текст: непосредственный // Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты

: тезисы докладов, посвященные 120-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова / ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук. – Казань, 2023. – С. 206.

3. Крылова, И. Д. Разработка новых drag-кандидатов для фармакологической коррекции тромботических событий и состояния тромботической готовности / И. Д. Крылова, З. А. Валиуллина, К. А. Назмиева, А. В. Самородов. – Текст: непосредственный // Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты : тезисы докладов / Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» – Казань, 2024. – С. 39.

4. Новые аспекты фармакологической защиты миокарда при ишемии и ишемии-реперфузии / И. Д. Крылова, В. И. Корунас, Т. А. Абзалилов, Е. А. Маракаева, А. В. Самородов – Текст: непосредственный // Трансляционный мост: экспериментальная фармакология – клинической медицине : тезисы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения академика АМН СССР Артура Викторовича Вальдмана / Медиапепир. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 54-55.

5. Корунас, В. И. Перспективы метаболической поддержки ишемизированного миокарда / В. И. Корунас, И. Д. Крылова, А. В. Самородов. – Текст: непосредственный // XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни" : сборник научных статей / ИД «МеДДоК». – Казань, 2025. – С. 340-343.

6. Новые направления разработки кардиопротективных и анти тромботических препаратов / А. В. Самородов, З. А. Валиуллина, К.А. Салимова, В. И. Корунас, И. Д. Крылова. – Текст: непосредственный // Третья Всероссийская школа-конференция по медицинской химии для молодых ученых с международным участием : сборник материалов / Уфимский федеральный исследовательский центр РАН. – Уфа, 2025. – С. 29.

7. New USP28 Agonists and USP40 Inhibitors with Cardioprotective and Antithrombotic Effects / A. V. Samorodov, Yi. Wang, I. D. Krylova, V. I. Korunas, A. D. Kudakaeva, V. S. Shckekin, K. A. Nazmieva, Z. A. Valiullina // ISTH 2025 Congress : abstracts. – Washington, D.C., 2025.

8. Крылова, И. Д. Экспрессия убиквитина как маркер дифференциальной диагностики острого повреждения миокарда / И. Д. Крылова, В. И. Корунас, Yi Wang, А. В. Самородов. – Текст: непосредственный // Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2025) : сборник тезисов Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов / Санкт-Петербургская общественная организация "Человек и его здоровье". – Санкт-Петербург, 2025. – С. 184-185.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 №069/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию. Диссертация является законченным научным трудом и имеет большое научное и практическое значение.

Диссертационная работа Крыловой Ирины Дмитриевны на тему «Кардиопротективные свойства новых производных 7-тиетанилксантинов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на совместном заседании межкафедральной научно-практической конференции кафедры фармакологии, кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 21 чел.

Результаты голосования: «за» — 21 чел., «против» — 0 чел.,
«воздержалось» — 0 чел., протокол № 01 от 10.06.2026.

Председательствующий на заседании

Кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой фармакологии
Института фармации им. А.П. Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



Е.А. Смолярчук