

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

« 6 » апреля 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Диссертация «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2- аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедрах: клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), фармацевтической

технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Шукуров Аслиддин Сайфиддинович, 1985 года рождения, гражданство РФ, окончил Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино в 2008 году по специальности «Лечебное дело».

В 2021 году прикреплен соискателем для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук без освоения программ научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1387/Аэ от 9 февраля 2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2019 года работает в должности директора регионального развития общества с ограниченной ответственностью «Адалид», г. Москва по настоящее время.

Научный руководитель: Блинова Екатерина Валериевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты

в эксперименте», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология), принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства, направленную на решение актуальной задачи современной фармакологии, посвященную дизайну, синтезу и изучению противосудорожной и антиэпилептогенной активности новых перспективных молекул – потенциальных кандидатов в лекарственные средства.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Эпилепсия – это хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся формированием рецидивирующего судорожного синдрома и других нарушений функций центральной нервной системы. По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно 50 миллионов человек живут с эпилепсией во всем мире, из них 2,4 миллиона диагностируется ежегодно. Противозипилептические лекарственные средства способны эффективно контролировать течение патологического процесса у не более 65-70% пациентов, страдающих судорожным синдромом. Эти ограничения эффективности в полной мере относятся и к препаратам 2 и 3 поколений, что обуславливает высокую актуальность поиска новых подходов к патогенетической терапии эпилепсии и к разработке новых перспективных лекарственных средств.

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

Достоверность полученных в диссертации результатов подтверждается тем, что экспериментальные данные отвечают требованиям, предъявляемым к доклиническим и клиническим исследованиям с использованием биоматериалов человека и животных. Методы экспериментального исследования *in vivo* и *in vitro* и его объем, примененные для обоснования основных положений работы,

соответствуют рекомендациям национального регулирующего органа. Анализ данных, расчетно-графический фрагмент диссертации выполнены с использованием лицензионного программного обеспечения и корректных методов медицинской статистики;

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных в диссертации результатов подтверждается тем, что экспериментальные данные отвечают требованиям, предъявляемым к доклиническим и клиническим исследованиям с использованием биоматериалов человека и животных. Методы экспериментального исследования *in vivo* и *in vitro* и его объем, примененные для обоснования основных положений работы, соответствуют рекомендациям национального регулирующего органа. Анализ данных, расчетно-графический фрагмент диссертации выполнены с использованием лицензионного программного обеспечения и корректных методов медицинской статистики;

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В рамках комплексного экспериментального фармакологического исследования цинкового и магниевого соединения 2-аминоэтансульфоновой кислоты впервые установлено противосудорожное и антиэпилептогенное действие соединений данного химического класса.

При проведении внеэкспериментального количественного анализа структура – активность с применением специальной программной среды было впервые установлено, что с вероятностью более 60% у магниевой (ЛХТ-317) и цинковой (ЛХТ-318) солей 2-аминоэтансульфоновой кислоты прогнозируется широкий спектр биологической активности, который, исходя из целей и задач настоящего исследования, включает ноотропную, радиопротекторную, цитопротекторную активность, противосудорожную активность, антагонизм с каинатными глутаматными NMDA-рецепторами, а также ингибиторную активность в отношении ряда ферментов, участвующих в формировании нейрональной синаптической эксайтотоксичности и нейровоспаления.

На скрининговой модели аудиогенных судорог, развивающихся у потомства третьего поколения мутантных мышей СЗН, установлены фармакологические преимущества цинкового соединения ЛХТ-318 при курсовом внутрижелудочном введении в дозе, составляющей 5% от показателя ЛД₅₀, определенного для мышей, перед магниевым соединением в виде снижения частоты развития аудиогенных судорог, повышения латентного периода их возникновения, и сопоставимого с препаратом сравнения карбамазепином сокращения тяжести и продолжительности судорожного пароксизма.

Впервые показано, что на модели острых пилокарпиновых судорог циклическая цинковая соль 2-аминосульфоновой кислоты при курсовом внутрижелудочном введении в дозе, пропорциональной 2,5% от показателя ЛД₅₀, определенного для крыс, снижает тяжесть и продолжительность судорожного эпизода. На экспериментальной модели эпилептогенеза установлено двенадцатикратное при сравнении с контролем сокращение спонтанной судорожной активности, регистрируемой с 5 по 8 недели эпилептогенеза, лабораторных крыс, получавших ЛХТ-318.

Впервые установлено, что курсовое внутрижелудочное введение соединения ЛХТ-318 в терапевтических дозах не влияет на уровень тревожности крыс с пилокарпиновым эпилептогенезом, однако повышает двигательную и познавательную активность животных, измеренную в тесте «Открытое поле».

С использованием количественного иммуноферментного анализа впервые показано, что на фоне курсового внутрижелудочного введения ЛХТ-318 в гиппокампе лабораторных крыс с пилокарпиновым эпилептогенезом снижается тканевая концентрация провоспалительных цитокинов – ФНО-альфа и ИЛ-1бета. Морфологическими методами установлено сохранение популяции нейронов гиппокампа, ограничение разрастания мшистых волокон в зубчатой борозде головного мозга крыс, что в совокупности доказывает наличие нейропротекторного и противовоспалительного действия ЛХТ-318 при данном виде экспериментальной патологии.

Установлено, что добавление 1 мМ соединения ЛХТ-318 в свежую культуру кортикальных нейронов мутантных мышей третьего поколения СЗН не только повышает выживаемость клеток в безмагниевой среде, но и создает оптимальные условия культивирования и повышает экспрессию кальций-связывающего белка парвальбумина тормозными ГАМКергическими нейронами. В экспериментах с применением внутриклеточного флюоресцентного зонда Fura-2 и методов биоимиджинга впервые показано, что ЛХТ-318 ограничивает спонтанный кальциевый электрогенез, что объясняет механизм противосудорожной активности соединения.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Установленные закономерности реализации противосудорожной и антиэпилептогенной активности цинкового соединения 2-аминоэтановой кислоты вносят существенный вклад в общие фармакологические знания о спектре и механизме действия металлосодержащих и замещенных соединений сульфокетокислот.

Использование программного внеэкспериментального количественного анализа структура – активность при построении дизайна и последующей реализации фармакологических работ позволяет планировать *in vivo* этап исследования с большей направленностью, целенаправленно отбирать потенциальные мишени для экспериментальной проверки и подтверждения вида и силы эффекта.

Полученные результаты о спектре и механизме антиэпилептогенного действия цинкового циклического соединения 2-аминоэтансульфоновой кислоты (вещества ЛХТ-318) могут быть использованы при проведении углубленного доклинического исследования кандидата в лекарственные средства, при разработке оптимальной лекарственной формы, определении путей и режимов введения, а также выполнении фармакокинетических исследований.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что в них поставлена и решена научная задача поиска и изучения новых лекарственных

средств, обладающих противосудорожной а антиконвульсивной активностью. Данные, полученные в диссертационном исследовании, могут внести существенный вклад в фармакологию, клиническую фармакологию.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Шукурова Аслиддина Сайфиддиновича «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2- аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте» внедрены в учебный процесс кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины «клиническая фармакология», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело», Акт № 29 от 29.03.22, а также в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования при изучении дисциплин «фармакология» и «клиническая фармакология», читаемой студентам и слушателям по направлениям подготовки 31.05.01 «Лечебное дело» и 33.05.01 «Фармация» Акт № 30 от 29.03.22.

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

Постановили: одобрить исследования в рамках диссертационной работы «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2- аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте» (исполнитель – Шукуров Аслиддин Сайфиддинович) (протокол № 22-21 от 09.12.2021 Локального этического Комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология).

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 3 научные 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; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, PubMed.

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

1) Крайнова Ю.С., Блинова Е.В., Семелева Е.В., Блинов Д.С., Юрочкина А.М., Туровский Е.А., Лобанова Е.Г., Дагар Е.А., Орлов Е.А., Шукуров А.С. Церебропротекторная активность цинковой соли 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-3-18 в условиях острого кислородного дефицита *in vivo* и *in vitro* / Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т.18. №3. С. 10-17.

2) Семелева Е.В., Блинова Е.В., Заборовский А.В., Василькина О.В., Шукуров А.С. Протекторное действие некоторых солей 2-аминоэтансульфоновой кислоты на экспериментальной модели дегенеративного повреждения спинного мозга / Вестник «Биомедицина и Социология».2020. Т.5. №3. С.41-47

3) Шукуров А.С., Блинова Е.В., Шукуров Ал.С., Залогин С.Д., Семелева Е.В. Противосудорожное действие некоторых металлосодержащих соединений сульфокислоты / Вестник «Биомедицина и Социология».2022. Т.7. №1. С.39-46

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus, PubMed:

1) Semeleva E.V., Blinova E.V., Zaborovsky A.V., Vasilkina O.V., Shukurov A.S. Metal-containing taurine compounds protect rat's brain in reperfusion-induced injury / Research Results in Pharmacology. 2020. Т. 6. № 4. С. 1-8.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- Конференция «Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики» (Самара, 2018);

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 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 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Шукурова Аслиддина Сайфиддиновича «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология).

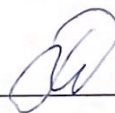
Заключение принято на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 43 чел.

Результаты голосования: «за» – 43 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 6 от 4 апреля 2022 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



В.Н. Дроздов