

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор _____ Р.Е. Калинин

«29» _____

06

2026 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования

«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Исследование фармакокинетики и фармакодинамики сукцината, входящего в состав Мексидола, в опытах *in vitro* и *in vivo*» выполнена на кафедре фармакологии.

В период выполнения диссертации соискатель Есенина Анна Сергеевна работала ассистентом кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской.

В 2019 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1781 выдана в 2023 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет

имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Шулькин Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий междисциплинарным научно-образовательным лабораторным центром, профессор кафедры фармакологии.

Актуальность темы исследования

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) является оригинальным отечественным лекарственным препаратом с доказанной антигипоксической, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью, широко применяемым в неврологической и кардиологической практике. Считается, что антигипоксическое действие препарата обеспечивается сукцинатом, поддерживающим работу сукцинатоксидазного звена цикла Кребса в условиях дефицита кислорода. В то же время фармакокинетика сукцината, входящего в состав Мексидола, до настоящего времени практически не исследована - в доступной литературе отсутствуют данные о его абсорбции, распределении по органам и тканям, а также о связи фармакокинетики с фармакодинамикой.

Отдельного внимания заслуживает недавно открытый рецептор SUCNR1 (GPR91), который является специфическим рецептором для сукцината и опосредует его внеклеточные сигнальные эффекты. Однако вопрос о том, может ли сукцинат, входящий в состав Мексидола, активировать SUCNR1, остаётся открытым. Это имеет принципиальное значение для пересмотра механизмов действия препарата и обоснования новых подходов к его клиническому применению, особенно с учётом быстрой элиминации сукцината из организма ($T_{1/2}$ около 13–17 мин).

Таким образом, необходимость комплексного изучения фармакокинетики и фармакодинамики сукцината в составе Мексидола в опытах *in vitro* и *in vivo*

определяет актуальность и научно-практическую значимость настоящего исследования.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор самостоятельно подготовил обзор литературы по теме диссертационной работы, участвовал в разработке и валидации методики количественного определения сукцината в плазме крови и фракциях органов крыс методом ВЭЖХ МС/МС, изучил транспорт сукцината, входящего в состав Мексидола, через монослой клеток линии Сасо-2 в опытах *in vitro*, а также оценил его влияние на активность сукцинатных рецепторов SUCNR1 в клетках HepG2. Автором исследована фармакокинетика сукцината после внутривенного и внутрижелудочного введения, а также его влияние на активацию SUCNR1 в сердце и почках крыс в опытах *in vivo*.

Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Высокая степень достоверности полученных результатов обусловлена достаточным объемом экспериментальных данных, полученных с использованием современных методов исследования с последующей систематизацией и статистической обработкой. Работа выполнена на клеточных линиях аденокарциномы толстой кишки человека Сасо-2 и гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 (иммortalизованные клеточные линии) с применением современных высокотехнологичных фармакологических методов: высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС), иммуноцитохимия, адекватных целям и задачам исследования.

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием адекватных статистических методов: тип распределения данных определяли по критерию Шапиро-Уилка, при нормальном распределении достоверность полученных различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия Фишера для парных сравнений, при

ненормальном распределении использовали критерий Крускала-Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, результаты приведены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение среднего ($M \pm SD$).

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований со статистической обработкой результатов с помощью программ «StatSoft Statistica 13.0» (СИША, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001)

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

Новизна результатов проведенных исследований

Разработана и валидирована методика количественного определения сукцината методом ВЭЖХ-МС/МС в плазме крови и гомогенатах органов крыс с использованием модельной матрицы, отличающаяся высокой чувствительностью, селективностью и специфичностью. В опытах *in vitro* на клетках Caco-2 и HepG2 охарактеризована проницаемость сукцината, входящего в состав Мексидола, через билипидные мембраны и его внутриклеточный метаболизм.

Впервые изучена фармакокинетика сукцината в составе Мексидола при внутривенном и внутрижелудочном введении крысам Wistar, включая его распределение в цитоплазматической и митохондриальной фракциях сердца, мозга и печени. Доказана способность сукцината, входящего в состав Мексидола, активировать сукцинатные рецепторы SUCNR1 как в клетках HepG2 (*in vitro*), так и в тканях сердца и почек крыс (*in vivo*).

Практическая значимость результатов проведенных исследований

Разработана и валидирована оригинальная биоаналитическая методика количественного определения сукцината в плазме крови, лизате клеток и

гомогенатах органов крыс методом ВЭЖХ-МС/МС. Методика характеризуется высокой чувствительностью, селективностью, правильностью и прецизионностью, а также апробирована на биологических образцах разного происхождения (транспортная среда, клетки, плазма, тканевые фракции). Она может быть применена в научно-исследовательских лабораториях и центрах для оценки фармакокинетики сукцинатсодержащих препаратов, а также для мониторинга эндогенного уровня сукцината в экспериментальной и клинической практике. Полученные фармакокинетические данные о сукцинате, входящем в состав Мексидола, имеют прямое клиническое значение. Установлено, что сукцинат быстро элиминирует из организма ($T_{1/2}$ около 13–17 мин) и имеет низкую биодоступность при пероральном введении, что объясняет отсутствие достоверного повышения его уровня в органах и, как следствие, недостаточную активацию SUCNR1 при внутрижелудочном приёме. На основании этих данных сформулирована практическая рекомендация о предпочтительности внутривенно-капельного введения Мексидола для достижения стабильных и длительных концентраций сукцината, обеспечивающих рецепторно-опосредованные эффекты. Впервые показанная способность сукцината в составе Мексидола активировать сукцинатные рецепторы SUCNR1 *in vitro* и *in vivo* расширяет представления о фармакодинамике препарата. Это позволяет рассматривать SUCNR1 как новую фармакологическую мишень для сукцинатсодержащих соединений и открывает перспективы для создания лекарственных средств, направленных на модуляцию сигнальных путей, опосредованных данным рецептором. Полученные данные могут быть использованы при разработке новых схем фармакотерапии, основанных на рецепторной активности сукцината. Результаты работы внедрены в образовательный процесс на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России при обучении студентов и клинических ординаторов, а также в научно-практическую деятельность междисциплинарного научно-образовательного лабораторного центра ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Ценность научных работ соискателя

Разработанная и валидированная методика количественного определения

сукцината методом ВЭЖХ-МС/МС в плазме крови и гомогенатах органов может быть использована для выполнения фармакокинетических исследований как самого сукцината, так и других сукцинатсодержащих лекарственных препаратов в опытах *in vivo* и *in vitro*. Установленные фармакокинетические параметры сукцината (быстрая элиминация, низкая биодоступность при пероральном введении и кратковременное проникновение в цитоплазматическую и митохондриальную фракции органов) позволяют обосновать выбор внутривенно-капельного пути введения Мексидола для поддержания эффективной концентрации сукцината. Доказанная в опытах *in vitro* и *in vivo* способность сукцината, входящего в состав Мексидола, активировать рецепторы SUCNR1 расширяет представления о механизмах действия препарата и позволяет рекомендовать данный рецептор в качестве новой фармакологической мишени для разработки сукцинатсодержащих лекарственных средств с рецепторно-направленным действием, что требует выполнения дальнейших клинических исследований для верификации полученных результатов.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена изучению фармакокинетики и фармакодинамики сукцината, входящего в состав препарата Мексидол на активность сукцинатного рецептора в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Она соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 3 статьи в изданиях, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России и международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus; соавтор 1 научной монографии.

1. Исследование проникновения сукцината, входящего в состав лекарственного препарата «Мексидол», в органы и клетки крыс после внутрижелудочного введения / А.С. Есенина, Ю. Транова, А.В. Шулькин [и др.] -

Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 10. – С. 26-30. – DOI 10.30906/0869-2092-2022-85-10-26-30.

2. Клетки линии Сасо-2 как модель для изучения абсорбции лекарственных веществ / А.В. Щулькин, Ю.С. Транова, Ю.В. Абаленихина [и др.] - Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 10(206). – С. 63-69. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-206-10-63-69.

3. Фармакокинетика сукцината у крыс после внутривенного введения препарата «Мексидол» / А. В. Щулькин, П. Ю. Мыльников, И. В. Черных [и др.] - Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 175, № 1. – С. 65-69. – DOI 10.47056/0365-9615-2023-175-1-65-69.

4. Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики / Антонова К.В., Вальдман Е.А., Воронина Т.А., Егоров Е.А., Есенина А.С., Журавлева М.В., Золотов Н.Н., Казаков А.Ю., Казаков К.А., Камчатнов П.Р., Кирова Ю.И., Котельникова С.О., Крайнева В.А., Курасов Е.С., Лагода О.В., Литвинова С.А., Мовсисян А.Б., Мыльников П.Ю., Оганезова Ж.Г., Соловьева Э.Ю., Танащян М.М., Федин А.И., Черных И.В., Чугунов А.В., Шакова Ф.М., Щукин И.А., Щулькин А.В., Якушева Е.Н. // монография — М.: Издательство «Медиа Сфера», 2024 - 628 с.: ил. ISBN 978-5-89084-078-3

Диссертация «Исследование фармакокинетики и фармакодинамики сукцината, входящего в состав Мексидола, в опытах *in vitro* и *in vivo*» Есениной Анны Сергеевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на межкафедральном заседании кафедр: фармакологии; фармацевтической химии и фармакогнозии; фармацевтической технологии; биологической химии; управления и экономики фармации; сестринского дела и

междисциплинарного научно-образовательного лабораторного центра.

Присутствовало на заседании профессорско-преподавательского состава 16 человек. Результаты голосования: «за» – 16 человек; «против» – нет; «воздержалось» – нет (протокол № 1 от 25 июня 2026 года).

Председатель межкафедрального заседания:

заведующий кафедрой фармакологии

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Якушева Елена Николаевна

Подпись д.м.н., профессора Якушевой Е.Н. заверяю:

проректор по научной работе и инновационному развитию

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,

д.м.н., профессор

Сутков Игорь Александрович

