

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № № 74.01-24/059-2022

решение диссертационного совета от 28 июня 2022 года № 13

О присуждении Шукурову Аслиддину Сайфиддиновичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте» в виде рукописи по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) принята к защите 24 мая 2022 г., протокол № 9 диссертационным советом ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0457 от 28.05.2020г.).

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

С 2021 года является соискателем ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2019 года Шукуров Аслиддин Сайфиддинович работает директором регионального развития ООО «Алалид» г. Москва по настоящее время.

Диссертация на тему «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте» выполнена на кафедрах клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней и кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедре фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

- доктор медицинских наук, профессор, Блинова Екатерина Валериевна, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- Покровский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий кафедрой;

- Яснецов Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, федеральное ГБУН Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии, заведующий лабораторией;

отдел космической радиобиологии и фармакологии, заместитель заведующего отдела – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва в своем положительном заключении, подписанном член-корр. РАН. доктором медицинских наук, профессором, Николай Львович Шимановский - заведующим кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева указала что, 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.

На автореферат диссертации поступил отзыв от: кандидата медицинских наук, старшего научного сотрудника отдела молекулярной и клинической фармакологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва - Смирновой Елены Юрьевны.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 4 опубликованных работы, общим объемом 1,25 печатных листа, все включены 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, в том числе 1 – в журнале, индексируемом международной системой цитирования Scopus.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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.

2. **Шукуров А.С.**, Блинова Е.В., Шукуров Ал.С., Залогин С.Д., Семелева Е.В. Противосудорожное действие некоторых металлосодержащих

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

показано, что на моделях аудиогенных судорог у мышей с мутагенным эпилептогенезом и пилокарпиновой эпилепсии у крыс циклическая цинковая соль 2-аминосulфоновой кислоты снижает тяжесть и продолжительность судорожного эпизода;

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»;

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 сопровождается повышением выживаемости клеток в безмагниевой среде, в том числе вследствие повышения экспрессии 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.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

С помощью внеэкспериментального количественного анализа структура – активность с применением специальной программы, показано, что с вероятностью более 60% у магниевой (ЛХТ-317) и цинковой (ЛХТ-318) солей 2-аминоэтансульфоновой кислоты прогнозируется широкий спектр биологической активности, включающий 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.

Данные были подтверждены на скрининговой модели аудиогенных судорог, развивающихся у потомства третьего поколения мутантных мышей СЗН, где были 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.

Доказаны механизмы антиэпилептогенного и противосудорожного действия цинковой соли 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-318, включающие ингибирование продукции провоспалительных цитокинов и эпилептогенной морфологической трансформации головного мозга, повышение выживаемости нейронов коры на фоне подавления спонтанного кальциевого электрогенеза и сохранения популяции ГАМКергических тормозных парвальбумин-содержащих нейронов.

Использован комплекс существующих базовых методов исследования: в свежей культуре корковых нейронов, на моделях лекарственной (пилокарпиновой) и мутагенной эпилепсии у животных, при проведении острого и хронического эксперимента.

Изложены основные этапы экспериментального исследования нового лекарственного вещества, включающие скрининг наиболее перспективного соединения, экспериментальную селекцию потенциального кандидата в лекарственное средство на приближенной к условиям реальной клинической практики модели аудиогенных судорог, углубленное изучение особенностей реализации антиконвульсивного действия ЛХТ-318.

Изучены основные механизмы противосудорожного и антиконвульсивного действия цинковой соли 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-318 на субклеточном, клеточном, тканевом и организменном уровнях.

Проведена экспериментальная доклиническая модернизация терапевтического подхода к лечению судорожного синдрома с использованием представителя металлосодержащих соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

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.

Оценка достоверности результатов исследования:

Достоверность полученных результатов доказывается представленным материалом. Полученные результаты основаны на достаточном объеме исследований: проанализированы 9 российских и 130 зарубежных источников. Проведение всех опытов автор осуществляла на экспериментальных животных – белых нелинейных крысах обоего пола, мутантных мышах СЗН и биологическом материале – смешанных нейроглиальных культурах коры головного мозга мутантных мышей СЗН, полученных из сертифицированных питомников. Все эксперименты проведены в достаточном количестве, объем исследований отвечает поставленным задачам и требованиям получения репрезентативных результатов. С целью определения достоверности полученных результатов диссертант проводила статистическую обработку экспериментальных данных параметрическими (одномерный дисперсионный анализ, критерии Ньюмена-Кейлса и Даннета) и непараметрическими (критерий Уилкоксона) методами. Результаты изучения кальциевой проводимости глутаматергического некаинатного рецептора обрабатывались автором диссертации с помощью пакета программ Origin 8.0.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследовательского процесса: анализе существующих источников литературы по теме исследования, непосредственном участии соискателя в получении исходных данных, личном участии в апробации результатов исследования, обработке и интерпретации экспериментальных данных, выполненных лично автором, подготовке публикаций по результатам исследования. Написание диссертации и автореферата, научное обоснование и формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям 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)», утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 25 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 28 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Шукурову Аслиддину Сайфиддиновичу, ученою степень кандидата медицинских наук.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета

«30» июня 2022 года



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич