

## 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 фармацевтических наук**

аттестационное дело № 74.01-24/026-2022

решение диссертационного совета от 28 июня 2022 года № 12

О присуждении Маркину Павлу Александровичу, гражданину России, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Методология фармакометаболического подхода в исследовании фармакологических эффектов физиологически активных веществ на модели *Danio rerio*» в виде рукописи по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки) принята к защите 26 апреля 2022 г., протокол № 7/1 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.).

Маркин Павел Александрович 1996 года рождения, в 2018 году с отличием окончил ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва по специальности «Фармация».

В 2021 года окончил очную аспирантуру ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2021 года Маркин Павел Александрович работает младшим научным сотрудником лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

Диссертация на тему «Методология фармакометаболического подхода в исследовании фармакологических эффектов физиологически активных веществ на модели *Danio rerio*» выполнена на кафедре фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:**

- доктор фармацевтических наук, доцент Тарасов Вадим Владимирович, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра фармакологии, профессор кафедры.

**Научный консультант:**

– кандидат химических наук, Апполонова Светлана Александровна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт трансляционной медицины и биотехнологии, лаборатория фармакокинетики и метаболомного анализа, заведующая лабораторией.



**Официальные оппоненты:**

- Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», лаборатория психофармакологии, заведующая лабораторией
- Маркин Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», главный научный сотрудник – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ярославль в своем положительном заключении, подписанном член-корр. РАН, доктором медицинских наук, профессором Хохловым Александром Леонидовичем – заведующим кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО указала, что диссертационная работа Маркина Павла Александровича на тему «Методология фармакометаболического подхода в исследовании фармакологических эффектов физиологически активных веществ на модели *Danio rerio*» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для экспериментальной фармакологии - разработки методических и методологических основ фармакометаболического анализа нейротропных веществ с использованием рыб вида *Danio rerio* как модельного организма. По актуальности, степени научной новизны, научно-практической значимости, работа Маркина Павла Александровича 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)», утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Маркин Павел Александрович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: кандидата биологических наук, научного сотрудника лаборатории системной биологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича» Минобрнауки России, г. Москва – Новиковой Светланы Евгеньевны; доктора биологических наук, профессора, заведующей отделом медицинской микробиологии, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва - Зигангировой Наири Ахатовны, ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, г. Москва – Калекина Романа Анатольевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ярославль выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ общим объемом 3.6 печатных листа, в том числе:



– Научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 10 статей, из них:

– в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 1 статья;

– в журналах, включенных в международные базы данных Scopus и Web of Science – 3 статьи;

– в иных изданиях – 6 статей.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Markin, P.** Short- and medium-term exposures of diazepam induce metabolomic alterations associated with the serotonergic, dopaminergic, adrenergic and aspartic acid neurotransmitter systems in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae / P.A. Markin, A. Brito, N.E. Moskaleva, et al. // **Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics.** – 2021. – Vol. 38. – P. 100816. doi: 10.1016/j.cbd.2021.100816
2. **Markin, P.** Short- and long-term exposures of the synthetic cannabinoid 5F-APINAC induce metabolomic alterations associated with neurotransmitter systems and embryotoxicity confirmed by teratogenicity in zebrafish / P.A. Markin, A. Brito, N.E. Moskaleva, et al. // **Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology.** – 2021. – Vol. 243. – P. 109000. doi: 10.1016/j.cbpc.2021.109000

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*доказана* возможность использования мальков рыб вида *Danio rerio* как биологической модели для изучения фармакологических эффектов физиологически активных веществ нейротропного действия методом нецелевого фармакометаболического профилирования;

*разработана* оригинальная методика количественного определения эндогенных метаболитов специфичных путей метаболизма нейромедиаторов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС);

*доказано* влияние диазепама на концентрации нейромедиаторов, их предшественников и производных серотонинергической и дофаминергической систем, системы аспартата, а также кинуренинового пути метаболизма триптофана;

*доказано* влияние синтетического каннабиноида 5F-АПИНАК на концентрации нейромедиаторов у мальков *Danio rerio*: введение 5F-АПИНАК вызывало изменения концентраций гамма-аминомасляной кислоты, дофамина, триптофана и ацетилхолина;

*доказано* влияние 5F-АПИНАК на поведенческую активность мальков рыб *Danio rerio*, *доказана* корреляционная взаимосвязь между результатами фармакометаболического анализа и поведенческими тестами.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

полученные результаты *расширяют* знания в области изучения фармакологических эффектов веществ нейротропного действия, а также обладают высокой степенью актуальности для экспериментальной фармакологии в целом, так как поиск и применение новых биологических моделей представляет большой научно-практический интерес;

*создан* научный задел для начала высокопроизводительной и комплексной оценки фармакологических эффектов с использованием разработанной биологической модели на основе комплекса методических и методологических основ фармакометаболического анализа фармакологических эффектов физиологически активных веществ;

*раскрыты* перспективы использования поведенческой активности мальков *Danio rerio* при введении 5F-АПИНАК и поиска корреляционных зависимостей между результатами поведенческих и фармакометаболических



исследований для дальнейшей разработки данного подхода для изучения фармакологических эффектов физиологически активных веществ.

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

полученные результаты *внедрены* в учебную деятельность кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), *внедрены* в производственный процесс ООО «Институт аналитической токсикологии»;

*определены* перспективы использования результатов и практических рекомендаций на уровне научно-исследовательских учреждений для изучения фармакологических эффектов физиологически активных веществ;

*определены* перспективы дальнейшего проведения исследовательской работы в данном направлении с целью разработки оценочных средств влияния нейротропных веществ на нейромедиаторные системы;

*определены* статистически значимые корреляции результатов фармакометаболического профилирования с результатами поведенческих исследований;

*представлены* практические рекомендации по изучению фармакологических эффектов лекарственных средств бензодиазепинового ряда, а также эффектов синтетических каннабиноидов, с помощью фармакометаболических методов;

*определено*, что применение на практике разработанной методики целевого фармакометаболического профилирования позволит комплексно оценивать влияние нейротропных веществ на центральную нервную систему.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

*экспериментальные работы* были проведены с использованием современного сертифицированного оборудования и компьютерных программ, использованные методы применялись в соответствии с поставленными задачами;

*результаты* подтверждены достаточным количеством повторных измерений, выполненных на сертифицированном оборудовании, а также количеством повторов экспериментов, необходимых для получения статистически значимых результатов;

*теория* построена на основании результатов детального анализа литературных данных, представленных по рассматриваемой теме исследования;

*идея* базируется на изучении и анализе теоретико-практических данных иностранных и отечественных исследований, анализе результатов практического применения используемых в работе методов;

*использованы* современные методы сбора и анализа материала с применением различных методов исследования и статистической обработкой данных, объем исследования достаточен для формирования заключения, проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике, установлено, что по значительной части полученных автором результатов предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют;

*выводы* и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость, автореферат соответствует содержанию диссертации.

**Личный вклад соискателя состоит в том, что** автор разработал дизайн и детализированный план исследования. Автор лично проводил эксперименты на *Danio rerio*, разработку и валидацию методики количественного анализа эндогенных соединений-нейромедаторов и их метаболитов методом ВЭЖХ-МС/МС, непосредственный анализ методом ВЭЖХ-МС/МС. Все полученные данные статистически обработаны и проанализированы лично автором. Диссертантом сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и



научных публикациях. Текст диссертации, автореферат, научные публикации написаны лично автором.

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, 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 Маркину Павлу Александровичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Ших Евгения Валерьевна

Дроздов Владимир Николаевич

«30» июня 2022 года