

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Яснецова Виктора Владимировича на диссертацию Шукурова Аслиддина Сайфиддиновича «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.11, созданный на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Как известно, эпилепсия, являясь одним из наиболее опасных неврологических заболеваний, которым в мире страдают более 75 млн человек всех возрастов, создает не только медицинские проблемы, но и имеет серьезные социально-экономические последствия. Несмотря на постоянное совершенствование фармакотерапии эпилепсии, существующие противоэпилептические средства не всегда оказываются достаточно эффективны, а также дают серьезные побочные эффекты, особенно при многолетнем применении.

По современным представлениям эффективный контроль судорожного синдрома заключается не только в поддержании удовлетворительного соматического статуса пациентов, но также и в сохранении качественных и количественных характеристик клеточной популяции пораженных патологическим процессом областей, поскольку каждый эпизод спонтанной нейрональной активности неизбежно заканчивается гибелью специализированных клеток и глиальных элементов, потерей нейронных связей и дальнейшим прогрессированием заболевания. Поэтому проблема поиска фармакологических путей торможения процессов эпилептогенеза, которые бы приводили к наименьшим клеточным потерям и наилучшим клиническим результатам, являются актуальной и важной.

Ранее отечественными учеными было показано, что соли аминокислоты в эксперименте обладают

противогипоксическими и нейропротекторными свойствами, однако исследования противосудорожного и антиэпилептогенного действия цинковой и магниевой солей 2-аминоэтансульфоновой кислоты не проводилось. В связи с этим актуальность диссертационной работы А.С. Шукурова не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Большой объем экспериментальных исследований, выполненных на достаточном количестве лабораторных животных и биологических объектов (культуры клеток), использование современных и адекватных поставленным задачам методов исследования (фармакологических, биофизических и др.), высокотехнологичного оборудования, а также соблюдение этических и нормативно-правовых требований к проведению доклинических исследований позволяют утверждать, что выводы и положения диссертации экспериментально обоснованы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертации и логически вытекают из результатов проведенного исследования.

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью адекватных методов математической статистики, общепринятых в медико-биологических исследованиях, и с применением современного программного обеспечения, в связи с чем достоверность полученных результатов и сделанных на этом основании выводов не вызывает сомнений.

Автором был успешно проведен внеэкспериментальный программный количественный анализ зависимости структура-активность в ряду металлосодержащих соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты с циклической и разветвленной структурой и определены мишени

потенциального противосудорожного и антиэпилептогенного действия. На скрининговой модели ENU-индуцированного эпилептогенеза у G3 генерации мутантных мышей C3H/Je выявлено наиболее эффективное вещество среди 2 изученных соединений – цинковая соль 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-318.

На пилокарпиновой модели эпилепсии у крыс обнаружено, что ЛХТ-318 при внутривенном курсовом введении в дозе, составляющей 2,5% показателя LD₅₀, снижает тяжесть и продолжительность судорожного эпизода. При этом данное соединение в 12 раз сокращает спонтанную судорожную активность, регистрируемую с 5-й по 8-ю недели эпилептогенеза. Также установлено влияние ЛХТ-318 на поведенческие реакции крыс на различных этапах формирования и развития пилокарпинового эпилептогенеза, заключающееся в предотвращении развития двигательного дефицита и сохранении познавательной активности животных.

Кроме того, показано, что в условиях пилокарпинового эпилептогенеза ЛХТ-318 при курсовом введении снижает в гиппокампе крыс концентрацию провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-1 бета, способствует сохранению популяции нейронов гиппокампа и ограничению разрастания мшистых волокон в зубчатой борозде головного мозга. Указанное вещество (1 мМ) в свежей культуре кортикальных нейронов у мутантных мышей G3 C3H в безмагниевой среде повышает на 50–60% выживаемость клеток, индуцирует экспрессию парвальбумина тормозными ГАМК-ергическими нейронами и ограничивает спонтанный кальциевый электрогенез, что может лежать в основе его противосудорожной активности.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Полученные результаты расширяют представления о спектре фармакологических эффектов цинксодержащего соединения 2-

аминоэтансульфоновой кислоты и объясняют ведущие механизмы его противосудорожного действия.

Комплекс полученных автором результатов может быть использован для проведения дальнейшего поиска, скрининга и прогнозирования эффектов в рядах химических веществ родственной структуры.

То обстоятельство, что представленное диссертационное исследование выполнено в рамках грантов Минобрнауки России и Президента Российской Федерации подчеркивает практическую и теоретическую значимость, а также свидетельствует об их серьезной оценке в экспертном сообществе.

Внедрение результатов исследования

Внедрение результатов диссертации осуществлено на уровне исследовательской организации. Полученные данные используются в учебном процессе на профильных кафедрах Сеченовского Университета, а также в работе отдела химии и технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля АО «ВНЦ БАВ».

Оценка объема, структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 142 листах и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материала и методов исследования, трех глав с описанием собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 139 источников, из которых 130 – зарубежные.

Во введении убедительно обоснована актуальность выбранной темы диссертационной работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, на которые в ходе выполнения работы даны убедительные ответы.

В обзоре литературы описаны основные патогенетические процессы, лежащие в основе эпилептогенеза, изложены современные представления о

влиянии фармакологических веществ на эпилептогенную трансформацию центральной нервной системы. Автор предпринимает попытку систематизировать фармакологические агенты с противосудорожным действием и определить среди них место исследуемых соединений.

В главе «Материал и методы исследования» приведено описание химической структуры исследуемых соединений с обоснованием выбора препарата сравнения, экспериментальных животных, способов приготовления клеточных культур для проведения исследования *in vitro*, протоколов фармакологических экспериментов, использованных в работе, а также методов статистического анализа.

В главах 3–5 автор излагает результаты собственных исследований антиконвульсивного действия цинкового соединения 2-аминоэтансульфоновой кислоты и механизмов его действия. Так, в главе 3 представлены данные программного прогнозирования биологических эффектов металлосодержащих соединений сульфокетокислоты и скрининга противосудорожной активности на новой модели мутагенного эпилептогенеза у мышей. В главе 4 подробно показано наличие у соединения ЛХТ-318 не только противосудорожного действия, но и способности сдерживать эпилептогенную структурно-функциональную реорганизацию головного мозга животных.

Особого внимания заслуживают результаты, описанные в главе 5 и посвященные изучению выживаемости различных типов нейронов смешанной нейроглиальной культуры коры головного мозга мышей с мутагенным эпилептогенезом. Установлено, что добавление ЛХТ-318 в различных концентрациях повышает выживаемость парвальбумин-содержащих ГАМК-ергических нейронов при создании эпилептогенных условий культивирования. Следует подчеркнуть, что результаты получены современным методом внутриклеточного биоимиджинга с использованием флуоресцентного зонда Fura-2.

В разделе «Заключение» проведен подробный анализ полученных

результатов, обобщены компоненты механизма реализации противосудорожного действия изученного соединения и сформулированы перспективы разработки темы в дальнейшем.

Выводы вытекают из полученных автором результатов и отражают основное содержание работы, являются логичными ответами на поставленные для решения задачи.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

Результаты исследований опубликованы в 4 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе одной – в издании, индексируемом базой данных Scopus.

Общие замечания по диссертационной работе и вопросы диссертанту

Принципиальных возражений диссертация не вызывает, имеющиеся отдельные стилистические неточности и опечатки не влияют на ее положительную оценку в целом.

Также при ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Каковы возможные клинические перспективы исследованного Вами соединения 2-аминоэтансульфоновой кислоты?
2. Какой компонент механизма противовоспалительного действия соединения ЛХТ-318, по Вашему мнению, является ключевым при нейровоспалении на модели пилокарпинового эпилептогенеза?

Заключение

Диссертация Шукурова Аслиддина Сайфиддиновича «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте» представляет собой законченную самостоятельную квалификационную работу, содержащую решение важной и актуальной задачи фармакологии, клинической

фармакологии – поиск и изучение новых эффективных и безопасных противоэпилептических средств. По актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости результатов и объему проведенных исследований представленная работа 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, А.С. Шукуров, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Ведущий научный сотрудник –
заведующий лабораторией экспериментальной
и клинической фармакологии,
заместитель заведующего отделом
космической радиобиологии и фармакологии
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Государственный научный центр РФ –
Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук
(ГНЦ РФ – ИМБП РАН),
доктор медицинских наук

Яснецов Виктор Владимирович

«3» июня 2022 г.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, 76А,
телефон: 8 (903) 700-87-18, e-mail: vicyas@yandex.ru

Подпись д.м.н. В.В. Яснецова заверяю

Ученый секретарь
ГНЦ РФ – ИМБП РАН,
доктор биологических наук



Левинских Маргарита Александровна