

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора М.В. ПОКРОВСКОГО 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 учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Эпилепсия представляет собой заболевание, относящееся к группе неврологических расстройств, характеризующихся формированием повышенной судорожной готовности в ЦНС. Более 500 млн. человек на планете страдают этим заболеванием. Причина возникновения заболевания в большинстве случаев не известна, однако львиная доля всех случаев болезни связана с поражением ЦНС другой этиологии – нарушениями мозгового кровообращения, опухолевым процессом ЦНС, нейроинфекциями, – запускающими так называемый процесс эпилептогенеза. Генетические мутации, ассоциированные с эпилепсией встречаются в единичных случаях. Именно поэтому этиотропной терапии заболевания в настоящее время не существует. Фармакотерапевтические стратегии основаны на восстановлении баланса между возбуждающими и ингибирующими нейротрансмиттерными сигналами в ЦНС, лежащими в основе появления очагов судорожной активности.

Наиболее распространенными группами лекарственных средств, применяемых для контроля симптомов заболевания, являются противосудорожные препараты, или антиконвульсанты. Они влияют на

симптомы болезни, лишь отчасти затрагивая патогенетическую составляющую патологического процесса – эпилептогенез. При том, что на фармацевтическом рынке сегодня обращается более 30 антиконвульсантов, у половины лиц, страдающих этим заболеванием монотерапия признается неэффективной, а у 30% всех пациентов с эпилепсией не достигается полного контроля клинической симптоматики на фоне приема двух- и трехкомпонентной противосудорожной терапии.

В серии работ, опубликованных в отечественной научной периодике в последнее время, были продемонстрированы антигипоксические, антиишемические, нейропротекторные и антиоксидантные эффекты металлосодержащих соединений, содержащих в своем составе остаток 2-аминоэтансульфоновой кислоты. Подобный фармакологический спектр позволяет предполагать потенциальную активность веществ и при эпилептогенном поражении головного мозга, что обуславливает актуальность и своевременность работы Аслиддина Сайфиддиновича Шукурова.

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

Положения, выводы и научные рекомендации, сформулированные диссертантом, обосновываются достаточным объемом экспериментальных животных и лабораторного материала, а также исследований в культурах клеток, позволившим получить репрезентативные данные, адекватными методами фармакологических, морфологических, функциональных, биохимических и биофизических исследований, корректно примененными методами медико-статистического анализа и обработки полученных экспериментальных результатов.

Выводы, сделанные автором, обоснованно и логично отвечают на вопросы, поднятые во введении и соответствуют цели и задачам диссертации. Основные научные положения диссертационного исследования отражены в 4 публикациях, представленных статьями в центральных

рецензируемых изданиях и журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, а также изданиях, индексируемом в международной цитатно-реферативной базе Scopus.

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования

Проведение всех опытов автор осуществлял на экспериментальных животных – лабораторных крысах обоего пола линии Wistar, потомстве линейных мышей СЗН/HeJ, скрещенных с мышами С57Bl6, полученных из сертифицированных питомников, а также клеточных культурах головного мозга новорожденных мышей потомства G3 1-3 дней с эпилептогенным мутагенезом. Все эксперименты проведены в достаточном количестве, объем исследований отвечает поставленным задачам и требованиям получения репрезентативных результатов. С целью определения достоверности полученных результатов автор проводил статистическую обработку экспериментальных данных параметрическими (одномерный дисперсионный анализ, критерии Колмогорова-Смирнова, Тьюки) и непараметрическими (точный критерий Фишера) методами. Результаты изучения кальциевой проводимости NMDA рецептора обрабатывались автором диссертации с помощью пакета программ Origin 8.0.

Автором впервые установлено, что циклическое цинковое соединение 2-аминоэтансульфоновой кислоты (ЛХТ-318) является перспективным веществом для последующей разработки на его основе лекарственного средства с антиконвульсантными свойствами. Было впервые показано, что спектр фармакологической активности, включающий подавление генерации аудиогенных судорог у животных с ENU-индуцированным эпилептогенезом, и пилокарпинового судорожного синдрома, снижения активности воспалительной реакции в ткани головного мозга животных, предотвращения морфологической перестройки отделов ЦНС, участвующих в эпилептогенной трансформации, соответствуют внеэкспериментальному прогнозу структура – активность в ряду металлосодержащих производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты.

Во многом, определяющим научную новизну диссертационного исследования А.С. Шукурова являются данные молекулярного и иммуноцитохимического исследования: использование молекулярных методов исследования позволило доказать, что цинковая циклическая соль 2-аминоэтансульфоновой кислоты обладает способностью не только повышать жизнеспособность нейронов, активировать экспрессию кальций-связывающего белка, но и сдерживать спонтанную активность нейронов, лежащую в основе формирования судорожной активности.

Практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования А.С. Шукурова имеют как большое теоретическое, так и практическое значение. Они обосновывают ключевые элементы механизма противосудорожного и антиэпилептогенного действия ЛХТ-3-18 при изучении как на уровне целостного организма, так и при воспроизведении эпилептоподобных условий в культуре высокоспециализированных клеток. Полученные в работе данные расширяют современные представления о фармакологии цинксодержащих соединений сульфокислот.

Диссертантом показано, что препараты указанного химического класса могут, во-первых, представлять интерес для дальнейшего углубленного доклинического изучения и, во-вторых, быть рекомендованными для клинических испытаний с целью расширения показаний их использования в клинической практике с целью системной профилактики и лечения клинических проявлений эпилепсии. Практическую значимость исследованию придает и то обстоятельство, что оно выполнялось при частичной финансовой поддержке государственного контракта №14.N08.11.0183 и гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих российских научных школ (НШ-843.2022.3).

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные диссертантом в ходе выполнения работы,

используются в работе кафедр фармакологии и фармацевтической технологии; пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), лабораторий АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ».

Оценка объема, структуры и содержания работы

Во введении А.С. Шукуров грамотно обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования. Цель работы полностью соответствует теме диссертации, а сформулированные задачи нашли аргументированные ответы. План построения диссертационного проекта соответствует классической традиции, сама работа изложена на 142 страницах текста, иллюстрирована 21 рисунком и 7 таблицами и состоит из введения, главы 1 (обзора литературы), главы 2 (материалы и методы исследования), глав 3-5 с описанием полученных собственных результатов, заключения и выводов. Библиографический список содержит выходные данные 139 источников литературы, 130 из которых – зарубежные.

В обзоре литературы (глава 1) А.С. Шукуров обобщает современные представления о ключевых механизмах эпилептогенных изменений в ткани головного мозга, а также ключевых точках приложения молекул веществ, проявляющих противосудорожную активность. Автору удалось, по моему мнению, удачно систематизировать имеющиеся в отечественной и зарубежной научной периодике данные о биологической роли и фармакологических эффектах представителей ведущих групп лекарственных препаратов. Значительная часть литературного обзора посвящена изложению актуальных взглядов на особенности трансляции результатов экспериментальных исследований в клиническую практику и связанные с этим проблемы. В целом, глава производит положительное впечатление и предваряет изложение результатов собственных исследований.

Во второй главе – материалы и методы исследования – диссертант делает исчерпывающее описание исследуемых в работе соединений и

референтного лекарственного средства, используемых при постановке экспериментов. В данной главе А.С. Шукуров подробно описывает лабораторно-методические приемы, применение которых позволило получить научные результаты. Несомненными достоинствами данного фрагмента работы является подробное обоснование доз исследуемого вещества, протоколов лабораторных исследований, а также методов исследования с использованием культур клеток головного мозга животных. Диссертационную работу А.С. Шукурова выгодно отличает то, что ее экспериментальный фрагмент выполнен на высоком научном уровне с использованием современного оборудования.

Третья глава посвящена количественному анализу структура – активность и скрининговому изучению противосудорожной активности магний- и цинксодержащих соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты. Применение методов математического прогнозирования позволило автору установить диапазон потенциальных биологических эффектов включенных в исследование молекул, в том числе нейропротекторного, анксиолитического, противосудорожного. Опыты, проведенные на модели мутагенного эпилептогенеза у потомства линейных мышей СЗН с воспроизводимыми аудиогенными судорогами продемонстрировали наличие в спектре эффектов вещества ЛХТ-318 антиоксидантную активность, сопоставимую по силе и длительности с препаратом сравнения карбамазепином.

Четвертая глава суммирует результаты углубленного изучения антиэпилептогенного действия ЛХТ-3-18 на модели пилокарпиновой эпилепсии. Автор подошел к решению этого вопроса комплексно и методологически грамотно. Наряду с получением доказательств противосудорожного действия соединения как в острой фазе формирования патологии, так и в отдаленном периоде, были получены исчерпывающие доказательства модулирующего участия соединения в регуляции воспалительной реакции и структурной перестройки областей головного мозга крыс, вовлеченных в развитие экспериментальной эпилепсии.

В пятой главе автор подробно описал результаты экспериментов в *in vitro* повышенной судорожной активности корковых нейронов. Автором убедительно доказано, что индукция возбудимости на фоне 50 мкМ – 1 мМ ЛХТ-3-18 приводит к надежному подавлению первой фазы увеличения входящего кальциевого тока и существенному снижению второй фазы. Помимо этого, для ЛХТ-3-18 установлена также способность повышать выживаемость тормозных ГАМКергических нейронов, препятствующих генерализации аномальной активности нейронов.

В главе 6 (заключение) А.С. Шукуров с привлечением отечественных и зарубежных литературных данных систематизирует полученные результаты, намечает основные направления дальнейшей разработки темы диссертационного исследования, формирует практические рекомендации.

Автореферат диссертационной работы А.С. Шукурова полностью соответствует рукописи диссертации.

Общие замечания по диссертационной работе

В целом диссертационная работа производит хорошее впечатление. Принципиальных замечаний по работе нет. Вместе с тем, при ознакомлении с диссертацией возник ряд вопросов, на которые в продолжение научной дискуссии хотелось бы получить ответы:

1) Скажите, пожалуйста, с воздействием на какие структурные компоненты NMDA-рецептора связан ингибиторный эффект исследуемого Вами вещества ЛХТ-318?

2) Можно ли утверждать, что весь спектр фармакологических эффектов ЛХТ-318 при фокальной экспериментального эпилептогенеза обусловлен кальций-блокирующим действием соединения?

Заключение

Диссертационное исследование Шукурова Аслиддина Сайфиддиновича «Антиконвульсивное действие замещенных соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты в эксперименте» является самостоятельным, законченным научным квалифицированным исследованием, содержащим

новое решение актуальной задачи фармакологии, клинической фармакологии – обоснования эффектов и механизмов фармакологического действия потенциального лекарственного средства для профилактики и лечения эпилепсии и судорожного синдрома. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований диссертационная 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.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Михаил Владимирович Покровский

Почтовый адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

НИУ «БелГУ» mpokrovsky@yandex.ru 89103147393

Подпись д.м.н., профессора М.В. Покровского заверяю:

ученый секретарь

