

## СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (протокол № 6)

г. Екатеринбург

29 ноября 2018 г.

Председатель – Черешнев В.А., председатель Совета Д 004.027.02, академик РАН, д.м.н., профессор

Секретарь – Тузанкина И.А., ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

### ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

**«Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)»,**  
представленной к.м.н. Сарапульцевым А.П. на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

#### **Научные консультанты:**

- Черешнева М.В., д.м.н., профессор, ЗДН РФ;
- Данилова И.Г., д.б.н., доцент

#### **Официальные оппоненты:**

- Козлов И.Г., д.м.н., профессор
- Бойко Е.Р., д.м.н., профессор
- Цейликман О.Б., д.м.н., доцент

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г.Иркутск).

**Председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (далее – дис. совета), академик РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.** Глубокоуважаемые члены диссертационного совета, из 21 члена дис. совета на сегодняшнем заседании присутствуют 16 человек. Из них, 8 докторов наук по специальности 14.03.03 – патофизиология, биологические науки и по специальности 14.03.03 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки тоже 8 докторов.

Персонально присутствуют:

1.	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета Д 004.027.02, академик РАН, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
2.	Юшков Борис Германович	зам. председателя Совета Д 004.027.02, член-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки
3.	Тузанкина Ирина Александровна	ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки
4.	Бершицкий Сергей Юрьевич	д.б.н., 14.03.03, биологические науки
5.	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
6.	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
7.	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
8.	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
9.	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки
10.	Котомцев Вячеслав Владимирович	д.б.н., профессор, 14.03.03, биологические науки

11.	Мальчиков Игорь Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.09, медицинские науки
12.	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., 14.03.03, биологические науки
13.	Сарапульцев Петр Алексеевич	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки
14.	Филимонкова Нина Николаевна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки
15.	Черешнева Маргарита Владимировна	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки
16.	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки

Отсутствуют по уважительным причинам 5 человек: Бейкин Яков Борисович, д.м.н., профессор, засл. врач РФ, 14.03.09, медицинские науки; Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., 14.03.09, медицинские науки; Леонтьев Сергей Леопольдович, д.м.н., проф., 14.03.03, биологические науки; Цывьян Павел Борисович, д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки; Якушева Марина Юрьевна, д.м.н., 14.03.03, биологические науки.

Таким образом, сегодняшнее заседание правомочно, кворум есть. Позвольте считать заседание дис. совета открытым и приступить к защите диссертации.

Оглашает повестку: объявляется публичная защита диссертации соискателя ученой степени доктора биологических наук, к.м.н., с.н.с. лаборатории иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН **Сарапульцева Алексея Петровича** на тему *«Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)»* по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Работа выполнена в лаборатории иммунопатофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт

иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук.

*Научные консультанты:*

– **Черешнева Маргарита Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ,

– **Данилова Ирина Георгиевна**, доктор биологических наук, доцент.

*Официальные оппоненты:*

– **Козлов Иван Генрихович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева» Минздрава России,.

– **Бойко Евгений Рафаилович**, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии Коми научного центра УрО РАН. Евгений Рафаилович в настоящее время находится на совещании директоров в Санкт-Петербурге, он прислал официальный документ.

– **Цейликман Ольга Борисовна**, третий оппонент, доктор медицинских наук, доцент, директор научно-образовательного центра «Биомедицинские технологии» ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет).

*Ведущая организация* – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «**Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека**», г. Иркутск.

Для обзора документов слово предоставляется ученому секретарю Тузанкиной Ирине Александровне.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А.** Уважаемые коллеги, в документах присутствует весь необходимый объем документов, соответствующий требованиям ВАК, среди которых – заявление Сарапульцева А.П. от 25 июня 2018 г. в дис. совет о

приеме диссертации к публичной защите; личный листок по учету кадров, заверенный Роговой И.В. – главным специалистом по кадрам ИИФ УрО РАН; копия диплома с отличием об окончании Уральской государственной медицинской академии в 2005 году, по специальности «лечебное дело»; копия диплома о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук от 14 января 2011 года; обоснование необходимости двух научных консультантов; информация о размещении докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 21 июня 2018 г., информация о размещении автореферата докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 26 июня 2018 г. объявление о защите и размещении автореферата докторской диссертации на сайте ВАК – 26 июня и 23 июля 2018 г. после исправления технической ошибки в файле автореферата; информационная справка, в которой указаны сведения о Сарапульцеве Алексее Петровиче, научных консультантах, выпускающей организации, членах комиссии дис. совета, ведущей организации, официальных оппонентах и др.; диссертация и автореферат на правах рукописи. Проверка оригинальности/уникальности по системе «Антиплагиат» показала – оригинальность автореферата 91,95 %, диссертации – 94,89 %; диссертация и 2 экз. автореферата были сданы в библиотеку УрО РАН за три месяца до защиты – 28 августа 2018 года.

Представлены 3 акта о внедрении результатов научного исследования соискателя:

– в научно-исследовательскую деятельность Института иммунологии и физиологии УрО РАН. Акт утвержден директором, академиком, д.м.н., проф. Черешневым В.А. 25.12.2017г.

– в учебный процесс:

○ Института естественных наук и математики ФГАОУ «Уральского федерального университета им. 1-го Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России. Акт утвержден директором А.В. Германенко.

○ Научно-образовательного центра «Биомедицинские технологии» Южно-Уральского государственного университета Минобрнауки России. Акт утвержден проректором по научной работе Дьяконовым А.А.

Список научных трудов по теме диссертации – 32 наим., в том числе, публикаций в рецензируемых изданиях – 13, патентов – 3.

Разосланы авторефераты 27 сентября 2018 года в 36 организаций, из них 7 обязательных адресов и 29 дополнительных.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. № 1093.

Разрешите зачитать **характеристику**.

Сарапульцев Алексей Петрович, 1982 года рождения, после окончания лечебно-профилактического факультета УГМА с красным дипломом в 2005 году, прошел по конкурсу на должность младшего научного сотрудника Института иммунологии и физиологии УрО РАН. За время работы младшим научным сотрудником Института иммунологии и физиологии УрО РАН Алексеем Петровичем была проведена поисковая работа, на основании которой 09.09.2010 г. защищена кандидатская диссертация на тему «Роль структурно-функциональных и метаболических изменений в возникновении различных типов нарушений возбудимости миокарда при сахарном диабете» по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология и 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, на заседании диссертационного Совета Д 208.101.01 при ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Росздрава России. По результатам исследования нарушений ритма сердца у больных сахарным диабетом 2 типа в 2008 г. Сарапульцеву А.П. была присуждена премия В.В. Парина для молодых учёных (постановление Президиума УрО РАН от 13 ноября 2008 г. № 9-3).

В должности научного сотрудника он работал с мая 2011 г. по январь 2013 г. В должности старшего научного сотрудника – с января 2013 г. по настоящее время.

В 2013 году А.П. Сарапульцеву была присуждена премия губернатора Свердловской области для молодых ученых за лучшую работу в области физиологии.

А.П. Сарапульцев занимается изучением соединений группы замещенных тиадиазинов с 2007 года. Основной фокус его исследований направлен на поиск принципиально нового класса лекарственных средств для лечения стрессорных нарушений и инфаркта миокарда. В ходе выполнения научных исследований по данной тематике был получен целый ряд принципиально новых данных, впервые была доказана возможность эффективного воздействия на основные патогенетические механизмы стрессорной реакции различными соединениями из группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов. В экспериментах *in silico*, впервые были установлены молекулярные биомишени действия производных 1,3,4-тиадиазинов, показана их роль в развитии стрессорной реакции и в патогенезе инфаркта миокарда, что послужило основой для проведения экспериментальных исследований *in vivo*. В результате исследований впервые был определен комплекс гистологических и биохимических изменений, происходящих в организме при медикаментозной коррекции стрессорной реакции и течения инфаркта миокарда.

Алексей Петрович является автором двух экспериментальных моделей на лабораторных животных, 4 патентов на изобретение, цикла из 32 публикаций по тематике проекта, из которых 8 статей в журналах, включенных в международные БД Scopus и WoS.

Соискатель ученой степени проявил себя работоспособным и инициативным исследователем, способным решать достаточно сложные научные задачи, он – вполне сформировавшийся высококвалифицированный научный сотрудник с разносторонними интересами. Алексей Петрович

успешно познает патофизиологические основы развития патологии, начиная с молекулярно-генетического уровня и заканчивая разработкой новых лекарственных средств.

По своим личным и деловым качествам Сарапульцев А.П. – ответственный исследователь, обладающий творческим мышлением, проявляющий инициативу при решении поставленных задач; придерживающийся корпоративных норм и правил, владеющий навыками делового общения. Алексей Петрович пользуется заслуженным уважением сотрудников Института.

Характеристика дана для представления в Совет Д 004.027.02 на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.** Есть ли вопросу к Ученому секретарю? Нет. Алексей Петрович, Вам представляется слово для доклада.

**Сарапульцев А.П.** Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD-R*).

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.** Спасибо, пожалуйста, вопросы.

**Гусев Е.Ю., д.м.н., проф.** Алексей Петрович, какие Вы видите положительные стороны мультитаргетности, или, по-другому, поливалентности, представленных Вами препаратов?

**Сарапульцев А.П.** Уважаемый Евгений Юрьевич, мультитаргетность действия необходима для воздействия на достаточно сложные патофизиологические механизмы, которые принимают участие в таких заболеваниях, как инфаркт миокарда, панкреонекроз. Более того, экспериментальные попытки, многочисленные попытки, которые были связаны с ингибированием отдельных компонентов, оказались неуспешными в принципе, для данных типов заболеваний. Они успешны, в основном, для заболеваний, чей патогенез включает в себя изменения на уровне одного гена, и, соответственно, одного белка.



**Котомцев В.В., д.б.н., проф.** Алексей Петрович, первый вопрос. К какой бы группе препаратов, если бы такой препарат был утвержден, относился предлагаемый Вами препарат.

**Сарапульцев А.П.** Уважаемый Вячеслав Владимирович, скорее всего это была бы расширенная группа нового класса препаратов, которые обладают свойствами как атипичных нейролептиков, благодаря чему осуществляется воздействие на дистрессорный компонент заболеваний, так и кардиопротективных средств, потому что они также включают в себя элемент противовоспалительного действия. Пока можно говорить, что в сторону атипичных нейролептиков, потому что идет воздействие в сторону центральных механизмов.

**Котомцев В.В., д.б.н., проф.** Алексей Петрович, у меня, в связи с этим, второй вопрос. Он улучшает микроциркуляцию, данное действие может ли рассматриваться не только как кардиопротектор, но и при других патологиях с нарушением микроциркуляции?

**Сарапульцев А.П.** Я думаю, вполне вероятно, более того, это может просматриваться при целом ряде патологий, и инсульты, и инфаркты, и панкреонекроз, более того, возможно, даже при ожоговой болезни.

**Проценко Ю.Л., д.б.н.** Уважаемый Алексей Петрович, у меня по поводу Вашего автореферата и доклада два вопроса. Покажите, пожалуйста, четвёртый вывод. Скажите пожалуйста, а у Вас модель инфаркта миокарда вызывалась прижиганием коронарного сосуда? Скажите, пожалуйста, тогда у Вас что, в 100 % были осложнения? Вот у Вас в 4 выводе тиадиазин предотвращает рецидивы. Это можно сказать только в том случае, если у Вас всегда есть осложнения, но Вы вводили препарат, и у Вас осложнения уменьшились.

**Сарапульцев А.П.** Уважаемый Юрий Леонидович, рецидивирование инфаркта миокарда при нашей модели наблюдалось в 70 % случаев, что позволяло сказать, что на фоне введения тиадиазинов наблюдалось уменьшение.

**Проценко Ю.Л., д.б.н.** Тогда я опять не понял. Если Вы прижиганием вызывали инфаркт, какой рецидив? Откуда рецидив? Вы делали повторное прижигание?

**Сарапульцев А.П.** Рецидивирование инфаркта миокарда, возникало, я думаю, за счет вторичного поражения ткани сердца.

**Проценко Ю.Л., д.б.н.** Я с ответом на первый вопрос согласен. Теперь еще один вопрос. Вот у Вас в автореферате написано, что Вы проводили исследование морфофункционального состояния органов-мишеней, а вот, следующее, морфофункциональное состояние сердца. Морфо я понял. А вот функциональное. Это что такое?

**Сарапульцев А.П.** Функциональное состояние сердца мы оценивали с помощью электрокардиографии. ЭХО у нас, к сожалению, нет.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.** Алексей Петрович, как Вы объясните, когда речь идет о стрессе, гипергликемию и увеличение количества бета-клеток в поджелудочной железе – гипергликемия при стрессе, и на вторые сутки увеличивается количество бета-клеток?

**Сарапульцев А.П.** Уважаемый Борис Германович, гипергликемию можно объяснить увеличением апоптоза бета-клеток в поджелудочной железе. При этом, на фоне действия тиадазинов, гипергликемии как раз уже не было такой выраженной, были достоверно более низкие показатели глюкозы, которые вполне объяснимы увеличением пролиферации бета-клеток в поджелудочной железе.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.** И второй вопрос. Вы провели исследование, и у Вас получилось, что они воздействуют на транспортеры. Серотониновый, адреналиновый и так далее. Рецепторный аппарат – это другая немного штука, а вот клетки-мишени. Поджелудочную железу, инфаркт, нервную систему. Это понятно. Транспортеры это понятно, а все-таки, какие клетки?

**Сарапульцев А.П.** Борис Германович, мультитаргетность действия обеспечивают несколько типов клеток-мишеней. В центральной нервной

системе – это, конечно, нейроны, в том числе нейроны гипоталамуса, что и было показано изменением активности серотонинергических нейронов. На уровне миокарда – это кардиомиоциты, но там другой механизм, в том числе апоптоза – как за счет дофаминовых рецепторов, так и за счет JAK3-киназы, которая в них расположена. То есть невозможно выделить одну клетку или мишень.

**Юшков Б.Г., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.** Действует на нервную систему – смотрите миокард, действует на нервную систему – смотрите поджелудочную железу.

**Сарапульцев А.П.** Борис Германович, взаимосвязь как тут и получается, что системное воспаление и стрессовая реакция, она как раз и запускает из нервной системы, идет как усиление воздействия, например, при инфаркте миокарда, за счет болевого воздействия, за счет выпуска провоспалительных цитокинов, которые запускают эти круги, самоподдерживающиеся. И поэтому, вполне тут логично.

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.** Пожалуйста, еще вопросы тут есть? Достаточно? Хорошо. Тогда объявляется технический перерыв.

*Технический перерыв. После перерыва.*

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.** Продолжаем нашу работу и в соответствии с регламентом, слово предоставляется научным консультантам. Но мне научные консультанты сказали, что от двух выступит одна – Ирина Георгиевна.

**Научный консультант, д.б.н., доцент Данилова И.Г.** Уважаемые члены дис. совета. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

Алексея Петровича я знаю не только по работе с диссертацией, он был у меня студентом, когда я преподавала биохимию в Уральской медицинской академии. И уже тогда он выделялся на фоне других студентов своей

активностью, вдумчивостью и работоспособностью. Я хочу сказать, что Алексей Петрович представляет ученых нового поколения, новой формации, которая немножко отличается от нас тем, что очень хорошо ориентируется во всей наукометрии, во всех базах данных, в информации, которая есть в сети, и умело может выделить оттуда главное и создать свою теорию. Я не скажу, что нам с Маргаритой Владимировной было с ним легко работать. Скорее, наоборот. Но это связано с тем, что он имеет совершенно четкое мнение на каждый фрагмент своей работы, и оно немножко отличается от нашего традиционного, потому что он знает все эти биоинформационные базы, он знает все эти компьютерные вещи, которые мы не совсем знаем. Но в принципе, работать с ним было хоть и трудно, но очень интересно. И мы от него тоже очень много узнали, и даже хочется ему сказать спасибо за это, за то, что он нас с Маргаритой Владимировной мотивировал на изучение и понимание всего этого.

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.** Спасибо большое, Ирина Георгиевна. Слово ученому секретарю для обзора поступивших отзывов.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А.** зачитывает:

Заключение *выпускающей организации* – Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (*текст заключения прил.*) – размещено на сайтах ВАКа и Института иммунологии и физиологии УрО РАН – 26 июня 2018 года. В отзыве отражено личное участие соискателя во всех опубликованных работах. Основной раздел, результаты и выводы базируются полностью на результатах собственных исследований автора. Достоверность обеспечена обоснованностью исходных позиций, достаточным объёмом материала, широким спектром адекватно примененных лабораторных методов, и сертифицированных набором реагентов. Проведены химические, биохимические, гистологические и иммуногистохимические исследования, комплекс расчетов *in silico*. Воспроизводимость результатов доклинических

исследований – применением современных методов и компьютерных программ оценки свойств биологически активных соединений и статистической обработкой полученных данных. Подлинность представленных в диссертации материалов подтверждена. Обоснованы результаты, полученные лично автором. Указывается новизна, говорится о том, что впервые, с помощью 3D-молекулярного моделирования методом сходства к препаратам-эталонам, а также с использованием докинга, проведен анализ особенностей взаимодействия представителей группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов. Впервые выявлено свойство соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов уменьшать величину и предотвращать рецидивирование инфаркта миокарда. Впервые продемонстрировано наличие иммуномодуляторного эффекта соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов, проявляющееся уменьшением нейтрофильной и увеличением макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации зоны инфаркта, способность соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов стимулировать, как внешний, так и внутренний апоптоз, уменьшать выраженность стрессорной реакции при иммобилизационном стрессе.

Указывается теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные значительно расширяют представления о роли различных иммунопатологических механизмов в развитии гиперергической воспалительной реакции. По результатам проведенных исследований получено 3 патента на изобретение. Результаты исследования могут быть использованы в научно-исследовательских институтах медицинского и стоматологического профиля, в научном процессе, в учебном процессе для студентов медицинского и биологического профиля. Научная специальность, которой соответствует диссертация, определена как патологическая физиология, биологические науки. Выполнена работа в соответствии с программой фундаментальных исследований Института. Полнота изложения соответствует необходимым требованиям. Дается рекомендация к защите диссертации. С учетом общего уровня теоретической и профессиональной

подготовки, научной зрелости соискателя, необходимо сделать вывод о том, что Сарапульцев Алексей Петрович является высококвалифицированным научным работником. Диссертационная работа является самостоятельно выполненным законченным научным исследованием, внесшей решение научной проблемы – выявлением основных патофизиологических механизмов повреждения тканей и проведении теоретико-биоинформационно-экспериментальное обоснования нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда на примере биологически-активных соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов. Работа по своей научной новизне, теоретической и практической значимости, объёму исследований и качеству анализа полученных результатов, имеет существенное значение для медицины по специальности патологическая физиология, биологические науки, отвечает предъявляемым к докторским диссертациям требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней». Диссертация Сарапульцева Алексея Петровича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук, по специальности патологическая физиология.

Отзыв *ведущей организации* поступил из Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск), утвержден директором, д.м.н., профессором РАН Л.В. Рычковой. Указывается, что диссертационное исследование посвящено актуальной проблеме – патологической физиологии. Следует отметить, что в клинической практике почти отсутствуют методы, улучшающие процессы заживления при инфаркте, поскольку эффективность воздействия применяемых препаратов осуществляется только за счет снижения сердечной преднагрузки и постнагрузки, то есть за счет биофизического, а не противовоспалительного действия. Попытки экспериментального воздействия на отдельные компоненты и звенья системы врожденного иммунитета и воспалительной реакции либо усугубляли течение инфаркта миокарда, либо не оказывали

необходимого эффекта. В связи с этим, проблема лечения не только не теряет, но и приобретает все большую актуальность, и видна необходимость поиска новых химических соединений, способных оказывать системное биологическое действие, саногетическое действие на развитие инфаркта миокарда, и служить основой для создания принципиально новых лекарственных средств. Сформулирована цель исследования. Поставленные задачи соответствуют цели исследования. На наш взгляд, задачи 3–6 можно было бы усилить с патофизиологической точки зрения следующим образом: «Например, оценить закономерности изменений активности ферментов в плазме крови и в гомогенате миокарда ... (показателей цитокинемии и т.д.) под влиянием биологически активных соединений».

Методология и методы исследования применены современные, как расчетные методы компьютерного прогноза в специализированных компьютерных программах, в том числе методы молекулярной механики и квантовой химии, так и биохимические, иммунологические методы исследования.

Достоверность результатов работы, выводов, основаны на достаточном числе экспериментального материала, аргументированном анализе полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки материалов, их обсуждения с применением литературных данных. Основные положения диссертации широко представлены на различных научных форумах, включая международные.

Приоритетными являются данные, что с использованием 3D-молекулярного моделирования методом сходства к препаратам-эталонам, а также докинга, проведен анализ особенностей взаимодействия представителей группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов с наиболее вероятными белками-мишенями. Впервые установлено наличие иммуномодуляторного эффекта соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов, проявляющееся уменьшением нейтрофильной и увеличением макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации зоны инфаркта, и

подтверждена способность этих соединений стимулировать как внешний, так и внутренний апоптоз, активность которого коррелирует с уменьшением зоны повреждения, предотвращением рецидивирования и ускорением репарации при инфаркте миокарда.

Отмечается, что проведенные исследования патогенетически обосновали теоретическую основу для выявления и синтеза новых химических соединений, способных снижать активность иммунопатофизиологических механизмов воспаления и стрессорного ответа организма.

Научно-практическая значимость работы заключается в экспериментальном доказательстве возможности медикаментозного обеспечения кардиопротективного эффекта при инфаркте миокарда за счет действия на центральные звенья развивающейся стрессорной реакции.

Несомненной научной новизной обладают данные о терапевтической эффективности соединения L-17 группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов, что является основанием для планирования его дальнейших расширенных доклинических исследований.

Важным является то, что в рамках работы разработана новая *in silico* методология системного анализа мультитаргетных механизмов действия лекарственных соединений, которая может быть успешно применена для поиска новых мультитаргетных фармакологически активных веществ.

Дана оценка содержания диссертационной работы. Отмечается, что важным является в обзоре литературы акцент на иммунной системе, как терапевтической мишени при инфаркте миокарда. Интересными являются материалы альтернативных терапевтических подходов к лечению больных с инфарктом миокарда, обосновываются вопросы, касающиеся действия на иммунную систему, утверждение о том, что при инфаркте миокарда необходимо дополнить стандартную кардиологическую терапию. В заключении литературного обзора автором высказывается обоснование необходимости создания новых лекарственных препаратов.



Указывается, что применены корректные, современные методы исследования. Четко прописаны и проведены исследования биохимических маркеров некроза миокарда. Статистические методы адекватны.

Проведена оценка кардиопротективного действия соединений. Данный раздел подтвердил типичную картину инфаркта миокарда. Наиболее важным результатом работы, по данным динамического определения маркерных ферментов в крови и гомогенате миокарда, по их мнению является то, что введения экспериментальным животным соединения уменьшает величину повреждения миокарда и предотвращает его рецидивирование. При оценке изменения активности процессов апоптоза при экспериментальном инфаркте установлено, что активация как внешнего, так и внутреннего пути апоптоза у животных с экспериментальным инфарктом миокарда на фоне введения соединений соотносится с более ранним и более выраженным поступлением макрофагов в зону инфаркта, что играет важную роль в уменьшении зоны повреждения.

Одним из серьезных разделов с точки зрения патологической физиологии является глава 5, посвященная стресс-протективному действию соединения L-17 на модели иммобилизационного стресса *in vivo*.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Анализ автореферата показывает, что он соответствует содержанию диссертации.

В целом, работа заслуживает положительной оценки. По содержанию диссертации нет принципиальных замечаний. Имеются лишь частные замечания и вопросы:

*Замечания:*

- в работе встречаются орфографические и стилистические ошибки.
- список сокращений представлен не полностью, что затрудняет прочтение работы.

*Вопрос:* Можно ли производные 1,3,4-тиадиазина применять при других патологических состояниях, которые являются для организма одним из вариантов дистресса?

В заключении указано: диссертационная работа Сарапульцева Алексея Петровича, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности патологическая физиология является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований представлено решение актуальной проблемы патологической физиологии – выявление основных патофизиологических механизмов повреждения тканей и проведение теоретико-биоинформационно-экспериментального обоснования нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда на примере биологически-активных соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов.

По актуальности, новизне, методологическому уровню, теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Сарапульцев Алексей Петрович – заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на межлабораторной конференции лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, лаборатории патофизиологии, лаборатории клинической генетики ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Отзыв подписан руководителем лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, доктором медицинских наук, профессором Шолоховым Л.Ф.

**Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Давайте ответим на вопросы.

**Сарапульцев А.П.** Данный препарат и данный класс соединений вполне перспективны и при лечении и других патологиях, одной из которых является панкреонекроз, по которому мы как раз проводим в настоящее время целый ряд исследований. Помимо панкреонекроза – это ишемический инсульт и, скорее всего, тяжелая ожоговая болезнь. По панкреонекрозу уже

были получены нами данные, которые свидетельствуют о принципиально тождественным, по сравнению с инфарктом миокарда изменениям, как на уровне клеточным реакций, так и существенным изменением цитокинемии на фоне действия соединений группы тиадиазинов. Более того, подход, направленный на использование противострессорных средств при панкреонекрозе, сейчас активно в мире изучается, например, в статьях Binker, 2014, Nazimek, 2017. Используется и изучается роль антидепрессантов на активность иммунной системы, и стрессорный фактор описан в патогенезе острого панкреатита и панкреонекроза. Поэтому данное направление очень перспективно и требует дальнейшего изучения. Коллеги наши сейчас активно этим занимаются.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А.** Поступило семь отзывов на автореферат, все отзывы положительные, вопросов и замечаний в них нет.

Первый отзыв – от д.м.н. *Берестень Натальи Федоровны*, профессора кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва). По ее мнению, проведенное исследование создает основу для выявления и синтеза новых химических соединений, способных снижать выраженность стрессорного и воспалительного ответа. Она отмечает хорошее качество таблиц и рисунков, облегчающих восприятие текста. Представлен отзыв д.м.н. *Праскурничим Евгением Аркадьевичем*, зав. кафедрой терапии Института Последипломного Профессионального образования ФГБУ Государственного научного центра «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» (Москва). Дает высокую оценку диссертационной работе. В отзыве академика РАН *Григорьева Анатолия Ивановича*, научного руководителя Гос. науч. центра России Института медико-биологических проблем РАН (Москва) отмечается, что впервые доказана принципиальная возможность нового патогенетического подхода к лечению инфаркта миокарда за счет

коррекции основных проявлений стрессорной реакции. Высоко оценивается практическая и теоретическая значимость работы, позволяющей предложить новые подходы к разработке и получению новых лекарственных препаратов, обладающих свойствами регуляторов иммунопатофизиологических процессов при воспалении и стрессе. В отзыве д.м.н., проф. *Бойчук Сергея Васильевича*, зав. кафедрой общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский гос. медицинский университет» Минздрава России указано, что автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований и полученных выводов. Четко сформулирована актуальность и новизна исследования. Все экспериментальные данные изложены в таблицах и рисунках, что облегчает их восприятие. В следующем отзыве д.м.н., проф., засл. работника высш. школы РФ *Бяловского Юрия Юльевича*, зав. кафедрой патофизиологии и д.м.н., проф. *Давыдова Виктора Викторовича*, профессора этой же кафедры ФГБОУ ВО «Рязанский гос. медицинский университет» Минздрава России отмечается актуальность и новизну диссертационной работы. По их мнению, на основании грамотно проведенных исследований в диссертации доказана возможность медикаментозной реализации кардиопротективного эффекта при инфаркте миокарда. Доктор медицинских наук, проф. *Фролов Борис Александрович*, зав. кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский гос. медицинский университет» Минздрава России тоже высоко оценивает диссертацию *Сарапульцева*. Особенно отмечает раздел работы, исследующий влияние стресс-лимитирующего эффекта препарата на выраженность воспалительного процесса и течение экспериментального инфаркта миокарда. Практическая ценность работы заключается в экспериментальном обосновании выявления и синтеза новых химических соединений, способных регулировать иммунопатофизиологические механизмы воспаления и стрессорный ответ организма. Следующий отзыв представлен д.м.н. *Капиталом Василием Васильевичем*, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем

сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово). Он считает, что проведенные исследования создают возможности для разработки новых терапевтических подходов к лечению инфаркта миокарда и синтезу новых химических соединений.

Все рецензенты резюмируют, что исследование представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы – теоретико-биоинформационно-экспериментальное обоснование нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда за счет коррекции стрессорного повреждения, работа соответствует специальности 14.03.03 – патофизиология, биологические науки, а автор достоин присуждения ученой степени доктора наук.

**Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А.** Предлагает перейти к выступлениям официальных оппонентов. Козлов Иван Генрихович, пожалуйста.

**Первый официальный оппонент, д.м.н., проф. Козлов И.Г.** Оглашает положительный отзыв, вопросов и замечаний в отзыве нет (*прил.*).

Глубокоуважаемые коллеги, добрый день. Спасибо за приглашение, очень приятно бывать у вас на советах. Чтобы освободить место другим оппонентам, я буду разговаривать в большей степени, как фармаколог. Все вещи, о которых я буду говорить, это больше дискуссия, которая не требует ни ответа, ни попыток диссертанта что-то мне объяснить. Итак, у нас два блока, первый блок – это компьютерный анализ, второй блок – это экспериментальная работа. Когда я начинал читать лекции студентам в 2001 году о том, как можно делать новые лекарства, одним из пунктов стоял компьютерный анализ. Я тогда шутил, и говорил, что никогда не доживу до этого момента, а студентам говорил – а вы, может быть, и доживете. В 2005 году я уже «хихикал меньше и хихикал с оговорками», потому что в 2005 году с помощью компьютерных баз данных, big data, появилась возможность превращать лекарственные формы из инъекционных в таблетированные, и

т.д., и т.п. И уже это делали компьютеры. В году, наверно, 2008, я перестал уже смеяться окончательно, потому что начали появляться препараты, которые делались на компьютере. И помимо баз данных, где мы могли по структуре поискать, что делает препарат, появились технологии докинга, когда мы могли уже встраивать вещества в активные центры, и т.д., и т.п. К тому что тут сделано на компьютере у меня вопросов нет. Я не настолько разбираюсь во всех этих штуках, но чисто ритуал был соблюден. Отбор, все такое прочее, закончено все было докингом, были определены три возможные активности. Но обычно такая компьютерная история заканчивается чем? Она заканчивается подтверждением на клеточно-молекулярном уровне правильности проведенных расчетов, потому что считать можно до бесконечности. Вот этот кусочек, видимо, будет доделан в будущем. На самом деле, в этом и кроется коварство, того, что произошло. Не сделав этот кусочек, коллеги, которым этим занимались сами себя поймали за хвост, потому что реально ответ на вопрос, на каких клетках находится все это, как это работает, очень тяжелый вопрос. Еще одна вещь, которая с позиции фармаколога немножко, я бы сказал, напрягает, история с мультитаргетностью. Фармакология последних лет, десятилетий – это фармакология таргетности. Почему, объясню. За долгие годы фармакологи выяснили одну историю. Если у препарата есть несколько мишеней, это хорошо с той точки, что он действует на несколько мишеней. Но, как правило, несколько мишеней приводит к нескольким побочным эффектам. Чем больше мишеней, тем больше побочных эффектов. Именно, забегая в хвост этой истории, я хочу сказать обязательно еще одну вещь, которую фармаколог сделает. Он бы обязательно сделал побочные эффекты, т.е. сделал бы хроническое введение препарата и обсуждение, токсичности и вот всех этих «игрушек». И в будущем нужно это сделать обязательно.

Как наука – она имеет полное право на существование, концепция мультитаргетности, но как фармакология, это штука типа, как «змея укусила себя за хвост». Это по первой части.

То, что происходит во второй части, в фармакологии называется исследование фармакодинамики. Это достаточно нудный, но и достаточно интересный процесс, потому что выбираются некоторые адекватные модели, придумываются некоторые адекватные цели, что должен делать этот препарат, и на выходе необходимо все сделать очень грамотно, модель должна быть адекватная, а методы современные. Что касается направлений, направление по поджелудочной железе, по инфаркту, по ЦНС, вопросов особо нет. Модели адекватные, модели используются в доклинике. Может быть, не совсем традиционные по сравнению с «Руководством по доклинике», принятым в России, но на сегодняшний момент, при всем уважении к тем, кто это составлял, оно очень, ну я бы сказал, не дотягивает до мировых масштабов. Если ты делаешь поисковую работу, «Руководство», это конечно, хорошо, но хорошо и поделывать современные модели, покопаться, повозиться. Какие-то вещи, у меня вызывали «внутренний вопрос». Ну, допустим, утверждение, что усиление апоптоза лучше, потому что, извините, клетки «сдохнут» другим способом, а не умрут некрозом. Вот такие, я бы сказал, философские размышления, потому что функция сразу потеряна, и было бы лучше, если бы не было ни некроза, ни апоптоза. Но получилось хорошо. Лучше стал интегральный показатель. Единственное, что с точки зрения оценки апоптоза выбор CD95 не является на сегодняшний момент, абсолютным, так как показано, CD95 возникает во вполне нормальных себе клетках в процессе активации. Поэтому, хотя P53 – это хорошо, но CD95 уже отошел. Работа очень хорошая.

И вот знаете, что в ней еще интересного, есть полное ощущение, когда ее читаешь, что она сделана от мозгов. Имеется в виду, что люди имели эту концепцию, чувствуется концептуальность, а не просто поделали какие-то модели, потом получили вот это все и начали сшивать это в какую-то докторскую диссертацию. Вот тут действительно, она такая от мозгов, от логики, интересные отношения и вот мысли интересные. В связи с этим, позвольте зачитать заключение.

Работа Сарапульцева Алексея Петровича по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней». Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Спасибо за внимание.

**Председатель дис. совета, акад. РАН. д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Пожалуйста, можете ответить.

**Сарапульцев А.П.** Глубокоуважаемый Иван Генрихович, спасибо большое за детальный анализ работы, за проведенную Вами работу и за достаточно интересные замечания.

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Официальный оппонент – Цейликман Ольга Борисовна. Пожалуйста. А потом мы зачитаем фрагменты отзыва Бойко, который прислал его целиком, но отсутствует по уважительной причине.

**Второй официальный оппонент, д.м.н., Цейликман О.Б.**

Глубокоуважаемый председатель, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, разрешите поблагодарить за оказанную честь быть приглашенной в качестве официального оппонента в диссертационный совет, который имеет неизменно высокую репутацию. Это особенно волнительно и значимо для меня еще и потому, что здесь была спланирована, уже много лет назад, моя докторская диссертация. Моим консультантом был профессор Сибиряк С.В., чья смерть до сих пор отзывается болью в сердце. Я зачитаю отзыв. Оглашает положительный отзыв (*прил.*).

Зачитывает *замечание*, которое возникло у нее при ознакомлении с материалами диссертации, оно касается интерпретации полученных результатов. Автор рассматривает несколько разобщенно данные, полученные на модели дистресса, и данные, полученные на экспериментальной модели инфаркта миокарда. Между тем дистресс



является фактором, провоцирующим развитие инфаркта миокарда. Поэтому данные, касающиеся 4 главы, можно было рассмотреть как доказательство профилактической эффективности препарата применительно к заболеваниям, вызванны дистрессом. Соответственно данные, представленные в 5 главе, рассматриваются в фокусе корригирующего действия препарата. При таком рассмотрении просто напрашивается сопоставление профилактического и терапевтического эффекта препарата, возвращающее назад к данным, полученным *in silico*. Подобное сопоставление смотрелось бы украшением работы.

При ознакомлении с содержанием диссертационной работы также возникли некоторые *вопросы*, носящие дискуссионный характер, но требующие разъяснения:

*Первый вопрос:* Алексей Петрович, какие имеются доказательства правомерности Вашего представления о наличии у 1,3,4-тиадиазина свойств ингибиторов обратного захвата серотонина, дофамина и норадреналина. Располагаете ли Вы данными анализа *in silico* или у Вас есть экспериментальные доказательства?

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Пожалуйста, Алексей Петрович.

**Сарапульцев А.П.** Уважаемая Ольга Борисовна, у меня имеются данные результатов фармакологических исследований, которые были осуществлены под руководством Элеоноры Лаврецкой, под руководством академика Чупахина, где проводилось скрининговое фармакологическое исследование соединений ряда, а в настоящее время проводится цикл экспериментов, подтверждающих валидность проведенных расчетов. На данном слайде представлены эффекты действия тиадиазинов на активность серотонинергических нейронов и видно по импульсации нейронов на фоне введения соединения, что она практически полностью глушится, что является одним из основных доказательств влияния на серотониновый транспортер в серотониновых нейронах гипоталамуса.

**Второй официальный оппонент, д.м.н. Цейликман О.Б.** Спасибо.

*Второй вопрос:* Вы декларируете мультитаргетность 1,3,4-тиадиазина. Тогда, какие из мишеней наиболее существенны в реализации антистрессорного эффекта препарата? Можете ли Вы среди этих мишеней выявить вовлеченные в патогенетические механизмы дистресса?

**Сарапульцев А.П.** Уважаемая Ольга Борисовна, нам представляется, что наиболее вовлечены в дистрессорное состояние мишени серотонинергической и дофаминергической систем, которые обеспечивают как увеличение стресс-резистивности нейронов в головном мозге, так и увеличение доступности серотонина. Что касательно дисстрессорных мишеней, то можно выделить серотонинергические, дофаминергические мишени, ну и конечно, норадреналиновый транспортер, и все это было выделено в исследовании.

**Второй официальный оппонент, д.м.н. Цейликман О.Б.** *Третий вопрос:* Пожалуйста, обозначьте, наиболее иллюстративные экспериментальные результаты, которые могут быть объяснены на основании данных анализа *in silico*?

**Сарапульцев А.П.** К наиболее иллюстративным экспериментальным результатом относится как ингибирование нейронов *in vivo*, так и уменьшение стрессорного опустошения надпочечников и увеличения стресс-резистивности нейронов вследствие действия на серотониновые рецепторы.

**Второй официальный оппонент, д.м.н., Цейликман О.Б.** Спасибо. Заданные замечания и вопросы несколько не влияют на позитивную оценку диссертационной работы. И заключение. Диссертационная работа Сарапульцева Алексея Петровича, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, представляет собой законченную самостоятельно выполненную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы, важной для специальности 14.03.03 – патологическая физиология,

биологические науки. Работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748). Автор диссертации, без сомнения, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности патологическая физиология.

**Сарапульцев А.П.** Ольга Борисовна, большое спасибо за проведенный детальный анализ работы, за замечания, и за хорошее отношение.

**Д.б.н. Бершицкий.** Можно вопрос оппоненту. Я вот услышал, что Вы произнесли, что «достоверность результатов подтверждена актом проверки» это новое в научной экспертизе?

**Второй официальный оппонент, д.м.н., Цейликман О.Б.** Спасибо, я наверно, перескочила, когда зачитывала.

**Председатель дис. совета, акад. РАН, д.м.н., проф. Черешнев В.А.** Спасибо большое, все выяснили. Попросим Ирину Александровну зачитать отзыв отсутствующего оппонента, Бойко Евгения Рафаиловича.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А.** Уважаемые члены диссертационного совета, разрешите зачитать положительный отзыв доктора медицинских наук, профессора Бойко Евгения Рафаиловича (*отзыв прил.*).

Официальный оппонент отмечает, что при ознакомлении с содержанием диссертационной работы возник ряд вопросов. Они носят дискуссионный характер, но требуют разъяснения.

*Первое*, хотелось бы, в качестве дискуссии, получить пояснения автора по поводу того, что на его взгляд, все же является ведущей мишенью для изучаемых соединений – производных 1,3,4-тиадиазина с позиций их внеклеточной или внутриклеточной локализации?

**Сарапульцев А.П.** Изученными мишенями в рамках работы и в рамках изучения дистрессорного состояния, конечно, являются серотониновый транспортер и серотониновые рецепторы, которые расположены на поверхности мембраны. В то же время, одной из мишеней, является JAK3-киназа, которая расположена в цитозоле клеток. Поэтому, говорить о том, что соединение действует на поверхности или внутри, достаточно тяжело. Оно действует и там и там.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А.** *Вопрос второй.* Если автором постулируется мультитаргетность эффекта действия 1,3,4-тиадиазина, то каков на его взгляд механизм взаимодействия с мишенями, а именно, каков тип связи – ковалентный или нековалентный возникает в рассматриваемом случае?

**Сарапульцев А.П.** В соответствии с расчетами, проведенными в программах PyRx и AutoDock Vina, а также LigandScout, были установлены типы связи: так, для серотонинового и норадреналинового транспортеров связь осуществляется с помощью двух гидрофобных и одного электростатического взаимодействия с положительно заряженной группой, с дофамином – за счет двух гидрофобных взаимодействий и двух водородных связей с Н-акцепторными группами. Более того, необходимо отметить, что максимальные энергии докинга, которые были получены в исследовании, находятся в диапазоне от бдо 11 ккал/моль, а данный диапазон энергий докинга, в соответствии с современными представлениями, типичен для нековалентного связывания.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А.** *Третий вопрос.* Автором указывается, что «модели SERT целевая биомшень меняет свою чувствительность в зависимости от уровней активации других биомшеней, в то время как для модели NET целевая биомшень имеет постоянную чувствительность, которая не зависит от степени активации других биомшеней». Означает ли, что это различные механизмы взаимодействия с мишенями, и вообще о каких механизмах

регуляции как рецепторов (или ферментов), или тканевых метаболических путях идет собственно речь?

**Сарапульцев А.П.** На молекулярном уровне взаимодействие тиадиазинов с SERT, что с NET обеспечивается одинаковым набором связей, но оба транспортера участвуют и в общих и различных метаболических путях, поэтому, тут говорить о том, что, на молекулярном уровне – одно, а на метаболическом – разные. Но в рамках работы исследовались только pathway, которые относятся к дистрессорному состоянию.

**Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ Тузанкина И.А.** Указанные замечания носят дискуссионный характер, не носят принципиального характера, и не влияют на общую позитивную оценку диссертационной работы. В заключении говорится, что диссертационная работа Сарапульцева Алексея Петровича, представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности патологическая физиология, представляет собой законченную самостоятельно выполненную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы, важной для специальности патологическая физиология, биологические науки заключающейся в теоретико-экспериментальном обосновании нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда за счет коррекции стрессорного повреждения. Работа по своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», и может быть представлена к защите по специальности патологическая физиология, биологические науки. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности патологическая физиология (*отзыв прил.*).

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.**

Спасибо, мы продолжаем наше обсуждение. Кто желает принять участие в дискуссии? Пожалуйста.

**Тренин Д.С.** Уважаемые коллеги, уважаемый диссертант. Я – Тренин Дмитрий Станиславович, к.т.н., инженер-химик, ведущий инженер ООО «Вектор». У меня имеется ряд вопросов. На рисунке 1 и 2 в тексте диссертации на структурной формуле соединения L-17 из группы замещенных тиадиазинов, заместитель, три-штрих, в последующих скриншотах. Объясните, в молекуле L-17 присутствует бром, для которой проводились расчеты?

**Сарапульцев А.П.** В молекуле присутствует бром – это гидробромид. Из других солей он был выбран в силу наименьшей токсичности и синтезирован в УрФУ Ларисой Петровной, а тут Вы отметили как раз несовершенство расчетных моделей, что они плохо учитывают соль. Считается, без солевого компонента. Это пробел в биоинформатике.

**Тренин Д.С.** ... а не гидробромид. Гидробромид он вообще в этих всех структурах и скриншотах и анализах взаимодействия со всеми молекулярными мишенями не учитывается. Это, кстати, следующий вопрос. Дело в том, что на скриншотах молекулы отличаются наличием заместителя в фенильном ядре или его отсутствию. Именно теперь три-штрих положения является остатком кислоты, и не выявляется. Наличие или отсутствие. В процессе анализа *in silico* в системе PASS учитывалась вероятность PA PI? Я так понимаю, что это байесовские принадлежности, первая – это вероятность принадлежности к активной группе, а вторая – неактивной группе. Почему в сумме эти вероятности не дают единицы?

**Сарапульцев А.П.** Байесовские алгоритмы и ограничение программного комплекса.

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Еще вопросы? Ну, давайте еще один вопрос.

**Тренин Д.С.** ...функции в нейросетевом анализе, передаточные функции, метаболический тангенс, потом обратно экспонента. Вот там аргументом функции.

**Сарапульцев А.П.** ...энергия докинга.

**Тренин Д.С.** ...энергия докинга или ПК. У меня еще такое пожелание, можете не отвечать. Почему-то Вы анализировали соотношение показателей Pk, когда матрицы, индекс стимуляции... соотношение показателей, почему не разницы. Вы искривили пространство, может, физически более обоснованным было бы использовать разницы энергий докинга. Эти разницы имели бы размерность и их можно было сравнивать с известными вещами. А когда...логарифмы констант, эти индексы не имеют физического смысла. Вычитать логарифмы.

**Сарапульцев А.П.** ...спасибо. ...исследование биоинформатическое еще не закончено, будет продолжаться, и там будут уже другие подходы, а пока мы выбрали наиболее удобные как для меня, для моих коллабораторов, их модель, которая применяется активно.

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.** Пожалуйста, кто еще хочет принять участие в дискуссии. Пожалуйста, Олег Николаевич Чупахин.

**Чупахин О.Н., академик РАН., д.х.н., проф.** Уважаемый совет, цель моего выступления не столько сказать об этой диссертации, сколько привлечь внимание к тематике, которой занят уважаемый Алексей Петрович. Работа по этому классу тиадиазинам в Федеральном университете идет уже лет сорок. И эти вещества проявляют множественную биологическую активность, начиная от радиопротекторной и заканчивая контрацептивной. Замечательное действие как радиопротектора: животные выживают, получив смертельную дозу гамма-лучей. Замечательное действие, как антиагрегантного препарата, так и вот такого терапевтического действия для кардиологических заболеваний. Я выступаю, чтобы привлечь внимание к данному классу, он недостаточно изучен еще. И возможности недостаточно

изучены. И то, что сделал Алексей Петрович, это очень важно, и что Институт иммунологии и физиологии поддерживает эту тематику, крайне важно. Также важно понять механизмы действия этих препаратов. Вот отсутствующий здесь один из оппонентов (Бойко О.Р.) он имеет свое мнение по поводу механизмов, клеточный механизм, он верит, что тиадазины действуют на митохондриальное дыхание. Есть другие механизмы. Он действует как нейропротектор. Я приветствую такую работу и хотел бы призвать участвовать в развитии этой работы. Спасибо.

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Спасибо большое. Будет кто-то еще выступать? Александр Владимирович Зурочка.

**Зурочка А.В., д.м.н., проф.** Уважаемый председатель, уважаемые коллеги. Я был рецензентом этой работы. Мне необходимо выступить, работа мне очень понравилась тремя вещами. Раньше мы считали, что есть такая наука – биоинформатика, а вот в этой диссертационной работе мы увидели ее прикладное значение. В диссертации сделан шаг от биоинформатики, как анализа химических соединений, до выбора препаратов, обладающим определенным, четким ясным эффектом, которого до этого не было установлено. И я считаю, что такая работа идет на стыке нескольких наук, здесь идет и математический анализ, и эксперимент, и анализ экспериментов, и оценка функциональности, и т.д., и т.д. Поэтому, несомненно, в данной ситуации работа соответствует специальности – патологическая физиология. И второе: по объёму выполненных работ, по качеству выполнения, по глубине анализа работа действительно является решением проблемы, что соответствует требованиям ВАК к присуждению ученой степени доктора, в данной ситуации, доктора биологических наук. Поэтому, я считаю, что работа достойна и буду голосовать ЗА.

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Кто еще желает выступить? Или на этом завершим? Достаточно. Тогда Вам представляется слово. Пожалуйста, Алексей Петрович.



**Сарапульцев А.П.** Выражает всем благодарность.

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Уважаемые коллеги, выскажу общее мнение выступивших официально и неофициально – работа соответствует специальности. Давайте счетную комиссию выберем. Предлагает Александра Владимировича Зурочку, д.м.н., проф., Юрия Леонидовича Проценко, д.б.н. и Людмилу Ахметовну Ковальчук, д.б.н., доцента. Кто «за» эту комиссию, прошу голосовать. Кто «против», «воздержался»? Принято единогласно.

*Голосование.*

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Пока идет подсчет голосов, посмотрите, пожалуйста, проект заключения диссертационного совета. Если у кого-то есть замечания или предложения, прошу их высказать. Предоставляет слово председателю счетной комиссии.

**Председатель счетной комиссии, д.м.н., проф. Зурочка А.В.**  
Уважаемый председатель, уважаемые члены дис. совета (*зачитывает протокол № 1 счетной комиссии от 29.11.2018 г.*). Состав совета – 21 человек, присутствовало на заседании 16 членов совета (в том числе по профилю рассматриваемой диссертации – 14.03.03 – патологическая физиология – 8 человек). Роздано бюллетеней – 16. Осталось нерозданных бюллетеней – 5. Оказалось в урне бюллетеней – 16.

Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени доктора биологических наук Сарапульцеву Алексею Петровичу:

**за - 16, против – нет, недействительных бюллетеней - нет.**

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Уважаемые члены диссертационного совета, прошу проголосовать за утверждение протокола счетной комиссии. *Открытым голосованием Протокол счетной комиссии утверждается единогласно.*

**Председатель дис. совета, академик, д.м.н., проф. Черешнев В.А.**  
Поздравляем Алексея Петровича с успешной защитой. И новых успехов и достижений.

Есть ли у кого-то замечания или предложения? Нет. Прошу проголосовать за заключение диссертационного совета. *Открытым голосованием Заключение дис. совета утверждается единогласно.*

Согласно п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» принимается следующий текст **заключения диссертационного совета:**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработана** научная концепция, основывающаяся на комплексной оценке с использованием гистологических, гистоморфометрических, гематологических, биохимических и иммуногистохимических исследований, и определяющая роль дистресса в развитии и прогрессировании инфаркта миокарда;

**предложена** оригинальная научная гипотеза о системном воспалительном процессе и стрессорной реакции как ведущих звеньях прогрессирования ишемического поражения при инфаркте миокарда;

**доказана** необходимость комплексного воздействия на центральные звенья стрессорной реакции при инфаркте миокарда;

**определен** спектр биологической активности химических соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов, выделены основные молекулярные мишени, ответственные за развитие антистрессорного действия и кардиотропных эффектов;

**введены новые принципы** патогенетической терапии инфаркта миокарда, включающие в себя воздействие на центральные механизмы развития стрессорной и воспалительной реакций, эффективность которых

продемонстрирована на примере химических соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов.

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

**доказана** возможность снижения выраженности стрессорной реакции, проявляющееся уменьшением уровня стрессорной гипергликемии и предотвращением стрессорного «опустошения» таргетных органов-мишеней вследствие действия соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов;

**применительно к проблематике диссертации** на экспериментальной модели инфаркта миокарда *in vivo* установлена возможность снижения глубины и обширности поражения, ускорения репаративных процессов миокарда вследствие снижения интенсивности воспалительного процесса и изменения типа клеточной реакции под действием химических соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов;

**изложены:**

- факты, свидетельствующие о способности соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов уменьшать величину и предотвращать рецидивирование инфаркт миокарда;

- аргументы, свидетельствующие о наличии мультитаргетного биологического действия химических соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов, обусловленного их взаимодействием с рядом белков-мишеней (серотониновым рецептором типа 3A5, серотониновым транспортером SERT, мускариновым холинорецептором типа 1, дофаминовым рецептором типа 1 и типа 2, дофаминовым транспортером,  $\alpha 1$ -адренорецептором и норадреналиновым транспортером);

- доказательства значимости системной воспалительной реакции для прогрессирования поражения тканей при инфаркте миокарда и зависимости размеров зоны повреждения и рецидивирования инфаркта миокарда от интенсивности процессов апоптоза;

**раскрыты** существенные эффекты биологического действия соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов, проявляющиеся в снижении выраженности стрессорной реакции при в экспериментальных моделях инфаркта миокарда и стрессорного повреждения;

**изучены:**

- динамика гистоморфологических, гематологических, биохимических и иммунологических показателей при экспериментальном инфаркте миокарда и при развитии стрессорной реакции на фоне введения химических соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов;

- особенности иммуотропного действия химических соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов на функциональную активность иммунных клеток, в зоне ишемического повреждения;

**проведено** экспериментальное подтверждение действия химических соединений группы замещённых 1,3,4 при инфаркте миокарда и остром стрессовом повреждении.

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

**разработан и внедрен** в учебный процесс кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина и научно-образовательного центра «Биомедицинские технологии» высшей медико-биологической школы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», а также в процесс научных разработок новых лекарственных средств в лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт иммунологии и физиологии УрО РАН комплекс новых научных

положений, касающихся механизмов участия стрессорной и воспалительной реакций в патогенезе инфаркта миокарда, а также механизмов прогрессирования повреждения миокарда вследствие активации стрессорного ответа;

**определена** перспектива использования химических соединений, обладающих мультитаргетным действием, в том числе из ряда замещенных 1,3,4-тиадиазинов;

**создана** основа для планирования дальнейших расширенных доклинических химико-фармацевтических, фармакокинетических и токсикологических исследований химических соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов;

**представлена** методология системного анализа мультитаргетных механизмов действия лекарственных соединений, основанная на сочетании методов молекулярного моделирования, докинга, технологии искусственных нейронных сетей с подходами системной биологии и сетевой фармакологии.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**результаты** получены на сертифицированном оборудовании, обработка результатов осуществлена с помощью современных статистических программ;

**теория** построена на анализе известных фактов, постулирующих весомый вклад стрессорной и воспалительной реакций в развитие и течение инфаркта миокарда, согласована с опубликованными литературными данными по теме диссертации, заключается в новом подходе к медикаментозному обеспечению кардиопротективного эффекта при инфаркте миокарда за счет действия на центральные звенья развивающейся стрессорной реакции;

**идея базируется** на обобщении литературных данных об активации стрессорной и системной воспалительной реакций при развитии инфаркта миокарда;

**использовано** сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

**установлено** качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

**использованы** современные методики получения и обработки исходной информации.

**Личный вклад соискателя** состоит в участии на всех этапах процесса: непосредственном участии в получении исходных данных, обработке и интерпретации экспериментальных данных, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, соответствие критерию внутреннего единства подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, имеющую важное значение для специальности 14.03.03 – патологическая физиология, которую можно квалифицировать как решение научной проблемы – теоретико-биоинформационно-экспериментальное обоснование нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда на примере биологически-активных соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов, что соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред.

Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), и принял решение присудить Сарапульцеву А.П. ученую степень доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Председатель Совета Д 004.027.02  
на базе ИИФ УрО РАН, академик

  
В.А. Черешнев

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02  
на базе ИИФ УрО РАН,  
д.м.н., проф., ЗДН РФ

  
И.А. Тузанкина

29 ноября 2018 года