

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 Российской академии наук по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 29.11.2018 г., протокол № 6

О присуждении Сарапульцеву Алексею Петровичу, гражданину России, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки, принята к защите «25» июня 2018 года, протокол № 5 Советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (*далее – диссертационным советом*) Д 004.027.02 на базе Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 1-7 от 18.01.2008). Диссертация размещена на сайте ИИФ УрО РАН (<http://iip.uran.ru>) 21 июня 2018 года.

Соискатель Сарапульцев Алексей Петрович, 1982 года рождения, работает в должности старшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (*далее – Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*), а также старшего научного сотрудника кафедры иммунохимии Химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских

наук «Роль структурно-функциональных и метаболических изменений в возникновении различных типов нарушений возбудимости миокарда при сахарном диабете» по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология, медицинские науки и 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, защитил в 2010 году в диссертационном совете Д 208.101.01 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе лаборатории иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Научные консультанты:

- Черешнева Маргарита Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ работает в должности главного научного сотрудника лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН;

- Данилова Ирина Георгиевна, доктор биологических наук, доцент работает в должности зам. директора по научной работе, главного научного сотрудника, заведующей лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Официальные оппоненты:

1. *Козлов Иван Генрихович*, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ;

2. *Бойко Евгений Рафаилович*, доктор медицинских наук, профессор, директор Института физиологии Коми Научного центра УрО РАН;

3. *Цейликман Ольга Борисовна*, доктор медицинских наук, доцент, директор научно-образовательного центра «Биомедицинские технологии»

ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» –

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) в своем положительном заключении, подписанном руководителем лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, доктором медицинских наук, профессором Шолоховым Л.Ф., отметила, что «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?»

На замечания и вопрос диссертант дал исчерпывающий ответ: данный препарат вполне перспективен, а данный класс соединений перспективен при лечении и других патологий, 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 на уровне клеточных реакций, 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 описывается, как

используется и изучается роль антидепрессантов на активность иммунной системы, стрессорный фактор описан в патогенезе острого панкреатита и панкреонекроза. Поэтому данное направление очень перспективно, требует дальнейшего изучения, наши коллеги сейчас активно этим занимаются.

В заключении ведущей организации было указано, что 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.

Соискателем опубликовано по теме диссертации 32 научных работы, из них 13 статей и 6 тезисов в рецензируемых научных изданиях, получено 3 патента на изобретения. Общий объем публикаций – 19,2 печатных листа, авторский вклад 93,5 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Сарапульцев, П.А. Влияние активации процессов апоптоза на заживление после инфаркта миокарда / П.А. Сарапульцев, А.П. Сарапульцев, Л.П. Сидорова // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. Т. 49, № 3. С. 38-39 (ИФ РИНЦ – 0,156).

2. Сарапульцев, П.А. Стресс и иммунная система / П.А. Сарапульцев, А.П. Сарапульцев // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13, № 4. С. 5-10. (ИФ РИНЦ – 0,0317).
3. Влияние соединения из группы замещенных 5R1,6R2-1,3,4-тиадиазин-2-аминов на течение системного воспаления / П.А. Сарапульцев, О.Н. Чупахин, А.П. Сарапульцев, М.А. Ранцев, С.Ю. Медведева, Л.П. Сидорова, И.Г. Данилова // Цитокины и воспаление. 2013. Т. 13, № 3. С. 40-44 (ИФ РИНЦ – 0,317).
4. Сарапульцев, П.А. Роль с-реактивного белка в острофазовом ответе при инфаркте миокарда / П.А. Сарапульцев, А.П. Сарапульцев // Цитокины и воспаление. 2013. Т. 12, № 4. С. 18-24 (ИФ РИНЦ – 0,317).
5. Лечение рецидивирующего инфаркта миокарда в эксперименте / П.А. Сарапульцев, О.Н. Чупахин, А.Н. Дмитриев, М.А. Ранцев, А.П. Сарапульцев // Уральский медицинский журнал. 2008. № 9. С. 96-99 (ИФ РИНЦ – 0,176).
6. Immunomodulatory Action of Substituted 1,3,4-Thiadiazines on the Course of Myocardial Infarction / A.P. Sarapultsev, P.M. Vassiliev, P.A. Sarapultsev, O.N. Chupakhin, L.R. Ianalieva, L.P. Sidorova // Molecules. 2018. Т. 23, № 7. pii: E1611. (IF WoS – 2,988).
7. Effects of a compound from the group of substituted thiadiazines with hypothermia inducing properties on brain metabolism in rats, a study in vivo and in vitro / O.B. Shevelev, N.B. Illarionova, D.V. Petrovski, A.P. Sarapultsev, O.N. Chupakhin, M.P. Moshkin // PloS one. 2017. Т. 12, № 7. e0180739 (IF WoS – 2.806).
8. Pharmacologic Evaluation of Antidepressant Activity and Synthesis of 2-Morpholino-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazine Hydrobromide / A.P. Sarapultsev, O.N. Chupakhin, P.A. Sarapultsev, L.P. Sidorova, T.A. Tseitler // Pharmaceuticals. 2016. Т.2, № 9. С. 27 (WoS, Scopus).

9. Sarapultsev, P.A. Stress cardiomyopathy: Is it limited to Takotsubo syndrome? Problems of definition / P.A. Sarapultsev, *A.P. Sarapultsev* // International Journal of Cardiology. 2016. № 221. С. 698-718 (IF WoS – 6,189).

10. Effect of a New Class of Compounds of the Group of Substituted 5r1, 6h2-1, 3, 4-Thiadiazine-2-Amines on the Inflammatory and Cytokine Response in Experimental Myocardial Infarction / *A.P. Sarapultsev*, O.N. Chupakhin, P.A. Sarapultsev, M.A. Rantsev, S.U. Medvedeva, L.P. Sidorova // Current Vascular Pharmacology. 2015. Т. 13, № 1. С. 43-53 (IF WoS – 2,391).

11. The impact of immunomodulator compound from the group of substituted thiadiazines on the course of stress reaction / P.A. Sarapultsev, O.N. Chupakhin, S.U. Medvedeva, E.A. Mukhlynina, S.A. Brilliant, L.P. Sidorova, I.G. Danilova, *A.P. Sarapultsev* // International immunopharmacology. 2015. Т. 25, № 2. С. 440-449. (IF WoS – 2,956).

12. Modulation of inflammatory response improves myocardial infarct healing in rats / *A.P. Sarapultsev*, O.N. Chupakhin, P.A. Sarapultsev, M.A. Rantsev, S.U. Medvedeva, L.P. Sidorova, M.T. Abidov, I.G. Danilova // Current pharmaceutical design. 2014. Т. 20, № 12. С. 1980-1986 (IF WoS – 2,611).

13. New insights in to the treatment of myocardial infarction / P. Sarapultsev, O. Chupakhin, *A. Sarapultsev*, M. Rantsev, L. Sidorova, S. Medvedeva, I. Danilova // International journal of experimental pathology. 2012. Т. 93, № 1. С. 18-23 (IF WoS – 1,78).

На диссертацию и автореферат поступило 7 положительных отзывов, не содержащих вопросов и замечаний. Отзывы поступили 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); д.м.н. *Праскурниченко Евгения Аркадьевича*, зав. кафедрой терапии Института Последипломного Профессионального образования ФГБУ Государственного научного центра «Федеральный

медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» (Москва); академика РАН *Григорьева Анатолия Ивановича*, научного руководителя Государственного научного центра России Института медико-биологических проблем РАН (Москва); д.м.н., проф. *Бойчука Сергея Васильевича*, зав. кафедрой общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский гос. медицинский университет» Минздрава России. Представлен отзыв д.м.н., проф., засл. работником высш. школы РФ *Бяловским Юрием Юльевичем*, зав. кафедрой патофизиологии и д.м.н., проф. *Давыдовым Виктором Викторовичем*, профессором этой же кафедры ФГБОУ ВО «Рязанский гос. медицинский университет» Минздрава России. Получены отзывы от д.м.н., проф. *Фролова Бориса Александровича*, зав. кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также д.м.н. *Капиталова Василия Васильевича*, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово).

Во всех отзывах на автореферат указано, что диссертация Сарапульцева А.П. представляет собой законченную квалификационную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы – обоснование нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда. По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости работа соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 25.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 № 748), а диссертант достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации по диссертации Сарапульцева А.П. обоснован требованиями, указанными в п.п. 22-24 «Положения о присуждения ученых степеней»:

– официальные оппоненты – (д.м.н., проф. Козлов И.Г., д.м.н., проф. Бойко О.Р., д.м.н., доцент Цейликман О.Б.) – ученые, компетентные в медицинской и биологической отраслях науки, в вопросах реакции иммунной системы при развитии патологического процесса, фундаментальной физиологии и патофизиологии, а также стрессорных повреждений, в области разработки и оценки эффективности фармакологических препаратов, имеющие публикации по проблемам патологической физиологии, и давшие свое согласие быть официальными оппонентами;

– ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» – широко известна своими достижениями в области патологической и нормальной физиологии, способна определить научную и практическую значимость диссертации, представившая свое согласие на работу в качестве ведущей организации.

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» целевых 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.

При проведении тайного голосования Совет 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 в количестве 16 человек, из них 8 докторов наук по специальности защищаемой диссертации – патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав Совета, проголосовали:

«за» присуждение **Сарапульцеву Алексею Петровичу** ученой степени доктора биологических наук - 16, «против» присуждения ученой степени доктора биологических наук - нет, недействительных бюллетеней – нет.

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

11 декабря 2018 года