



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ**

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ
Уральского отделения Российской академии наук
(ИИФ УрО РАН)

Первомайская ул., 106,
г. Екатеринбург, 620049
Тел./факс (343) 374-00-70
e-mail:secretar@iip.uran.ru

УТВЕРЖДАЮ

ВРИО директора Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Института
иммунологии и физиологии УрО
РАН д.ф.-м.н., доцент

 О.Э. Соловьёва
«20» февраля 2018 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии
Уральского отделения Российской академии наук

Диссертация «Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, выполнена в лаборатории иммунопатофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (далее – *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*).

В период подготовки диссертации соискатель, кандидат медицинских наук Сарапульцев Алексей Петрович работал в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург) старшим научным сотрудником лаборатории иммунопатофизиологии.

В 2005 году окончил Уральскую государственную медицинскую академию по специальности «лечебное дело» с красным дипломом.

В 2008 году защитил кандидатскую диссертацию 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 государственном образовательном учреждении высшего

профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава» и ему была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук.

Научные консультанты по докторской диссертации:

- Черешнева Маргарита Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург);

- Данилова Ирина Георгиевна, доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН (г. Екатеринбург).

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**.

Личное участие соискателя в получении результатов. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научными консультантами: д.м.н., профессором, ЗДН РФ Черешневой М.В. и д.б.н., доцентом Даниловой И.Г. Автором лично разработан план и программа исследований, проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, осуществлена статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях, а также в виде докладов на различных конференциях, съездах.

Получение и интерпретация клинико-anamnestических данных, инструментальных, лабораторных и экспериментальных исследований осуществлялись совместно с сотрудниками лабораторий иммунопатофизиологии и морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Во всех опубликованных работах автором выполнен основной раздел. Научные положения и выводы диссертации полностью базируются на результатах собственных исследований автора.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным объемом материала, использованием широкого спектра адекватных апробированных лабораторных методов и сертифицированных наборов реагентов (проведены гистологическое, биохимическое и иммуногистохимические исследования, комплекс расчетов *in silico*); воспроизводимостью результатов доклинических и клинических исследований, применением современных методов и компьютерных программ построения моделей и прогноза биологических свойств химических соединений, и статистического анализа полученных данных.

Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. В обсуждении полученных результатов автор соотносит их с известными, проверяемыми фактами, опубликованными в литературе.

На основании проведенной проверки достоверности первичной документации (приказ директора Института иммунологии и физиологии УрО РАН № 14-А от «24» ноября 2017 года), комиссия в составе: председателя комиссии – зав. лабораторией иммунологии воспаления, д.м.н., проф. Гусева Е.Ю. и членов комиссии: в.н.с. лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии, д.б.н., проф. Котомцева В.В. и с.н.с. иммунофизиологии и иммунофармакологии, д.м.н., доцента Забокрицкого Н.А., пришла к следующему заключению: результаты исследования, отраженные в диссертации, полностью соответствуют представленной первичной документации. Подлинность представленных в диссертации материалов и данных подтверждена. Положения, выдвинутые к внедрению, обоснованы результатами, полученными лично соискателем. Эти положения четко конкретизированы. В документах, подтверждающих внедрение, указано конкретно, где и как используются результаты диссертации (акт проверки первичной документации от 15.12.2017г.).

Новизна. Впервые, с использованием 3D-молекулярного моделирования методом сходства к препаратам-эталонам, а также с использованием докинга, проведен анализ особенностей взаимодействия

представителей группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов с наиболее вероятными белками-мишенями (серотониновый рецептор типа 3A5-5HT_{3A}, серотониновый транспортер SERT, мускариновый холинорецептор типа 1 CHRM1, дофаминовый рецептор типа 1 DRD1, дофаминовый рецептор типа 2 DRD2, дофаминовый транспортер DAT, α 1-адренорецептор ADRA1A, норадреналиновый транспортер NET).

Впервые выявлено свойство соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов уменьшать величину и предотвращать рецидивирование инфаркта миокарда (патент № 2395850 РФ от 27.07.2010).

Впервые продемонстрировано наличие иммуномодуляторного эффекта соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов, проявляющееся уменьшением нейтрофильной и увеличением макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации зоны инфаркта.

Впервые подтверждена способность соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов стимулировать, как внешний, так и внутренний апоптоз, активность которого коррелирует с уменьшением зоны повреждения, предотвращением рецидивирования и ускорением репарации при инфаркте миокарда.

Впервые выявлена способность соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов уменьшать выраженность стрессорной реакции при иммобилизационном стрессе.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные экспериментальные данные обосновывают ведущую роль характера стрессорной реакции, возникающей при повреждении, на интенсивность ответной воспалительной реакции.

На основании проведенных исследований доказано, что соединения ряда замещённых 1,3,4-тиадиазинов воздействуют на основные патофизиологические механизмы развития воспалительной реакции при инфаркте миокарда путём уменьшения гиперцитокинемии, иммуномодуляции, приводящей к уменьшению числа нейтрофилов и увеличению числа моноцитов в зоне воспаления, стимуляции апоптоза и снижения выраженности стрессорной реакции, возникающей в ответ на воспаление. Полученные данные значительно расширяют представления о роли различных иммунопатологических механизмов в развитии

гиперергической воспалительной реакции и способах снижения интенсивности этой реакции путём уменьшения распространения реактивного некроза тканей и ускорения формирования клеточного и грануляционного барьеров.

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. Полученные данные о терапевтической эффективности соединения L-17 группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов являются основанием для планирования его дальнейших расширенных доклинических химико-фармацевтических, фармакокинетических и токсикологических исследований.

Ценность научных работ соискателя подтверждается получением 3 патентов на изобретения, ссылками на публикации и патенты в российских и зарубежных публикациях (общее число цитирований в Scopus – 41, индекс Хирша по Scopus – 4, общее число цитирований в WoS – 34, индекс Хирша по Wos – 3).

Основные положения работы доложены и обсуждены на: на международных конференциях Experimental Biology 2013 (Boston, USA), Experimental Biology 2014 (San Diego, USA), Experimental Biology 2015 (Boston, USA) Experimental Biology 2016 (San Diego, USA), Российском научном форуме с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной медицины» (Екатеринбург, 2014), XXII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2015), XX Менделеевском съезде под эгидой Международного союза по теоретической и прикладной химии (IUPAC) (Екатеринбург, 2016), международной конференции 7th International Conference on Drug Discovery & Therapy (Sharjah, UAE 2016), международной конференции XXIV National Meeting in Medicinal Chemistry, (Perugia, Italy 2016).

Результаты исследования Сарапульцева А.П. могут быть использованы научно-исследовательскими институтами медицинского и фармакологического профилей в научных исследованиях и учебном процессе студентов медицинского и биологического профиля.

Научная специальность, которой соответствует диссертация. Представленная научная работа Сарапульцева А.П. содержит фундаментальные исследования, посвященные изучению общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, и разработке новых путей патогенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах. Тема диссертации утверждена решением Ученого совета Института иммунологии и физиологии УрО РАН, протокол № 4, от 24 апреля 2015 г. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с программой фундаментальных научных исследований государственных академий наук: № гос. регистрации 01201352045 «Системные защитные реакции организма при стрессе и их коррекция производными 1,3,4-тиадиазин-аминов» Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Результаты диссертационного исследования вошли в отчеты по НИР Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени. Соискатель имеет 70 опубликованных работ, из них по теме диссертации – 33, общим объемом 19,2 печатных листа, в том числе 14 публикаций в изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, из них зарубежных – 8, 20 – в других изданиях, из них зарубежных – 7, получено 3 патента на изобретения. Основное содержание диссертационной работы полностью раскрывает результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. 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 (РИНЦ – 0,317).

2. 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 (РИНЦ – 0,176).

3. 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 (РИНЦ – 0,156).

4. Сарапульцев, П.А. Стресс и иммунная система / П.А. Сарапульцев, А.П. Сарапульцев // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13, № 4. С. 5-10 (РИНЦ – 0,032).

5. 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 (WoS 2.611).

6. 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 (WoS 2.391).

7. Influence of a biologically active compound from substituted thiadiazines on transaminase activity in myocardial homogenate in experimental myocardial infarction / O. Chupakhin, A. Sarapultsev, M. Chereshneva, I. Gette, L. Sidorova, I. Danilova, P. Sarapultsev // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015. Т. 7, № 6. С. 147-151 (Scopus).

8. 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. (WoS 1.78).

9. 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).

10. 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 (WoS 6.189).

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. (WoS 2.956).

Рекомендации 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 Сарапульцева А.П. является самостоятельно выполненным законченным научным исследованием, квалифицируемым как решение научной проблемы, заключающейся в выявлении основных патофизиологических механизмов повреждения тканей и проведении теоретико-биоинформационно-экспериментального 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, объему исследований и качеству анализа полученных результатов имеет существенное значение для медицины по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки, и соответствует разделу II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.16 № 335, 02.08.2016 № 748.

Диссертация «Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)» Сарапульцева Алексея Петровича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии по патофизиологии, клинической иммунологии и аллергологии Института

иммунологии и физиологии УрО РАН.

Присутствовало на заседании 17 человек. Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от «12» февраля 2018 г.

Председатель заседания проблемной комиссии:
академик РАН, д.м.н., проф.,
г.н.с. лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии
ИИФ УрО РАН

В.А. Черешнев



Секретарь проблемной комиссии

Е.Н. Денкс