

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 21 сентября 2023 года № 10

О присуждении Сухоруковой Наталии Альбертовне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изучение эффектов и механизма действия ноотропных препаратов на трансляционной модели синдрома дефицита внимания» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 11 июля 2023г. (протокол № 08) диссертационным советом 24.1.183.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», 125315 Москва, ул. Балтийская, 8, приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель Сухорукова Наталия Альбертовна, дата рождения 13.08.1985.

В 2007 г. окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дагестанский государственный университет» по специальности «биохимия». В 2009 г. окончила магистратуру Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пушкинский государственный университет» по направлению «биология».

Проходила обучение в аспирантуре НИИ фармакологии имени В.В. Закусова по специальности 14.03.06 фармакология, клиническая фармакология с 02.10.2009 по 30.09.2012 год.

Работает в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в должности младшего научного сотрудника лаборатории радиоизотопных методов исследований (с 2012 года по настоящее время).

Диссертация выполнена в лаборатории радиоизотопных методов исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».

Научный руководитель:

Ковалев Георгий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заведующий лабораторией радиоизотопных методов исследований.

Официальные оппоненты:

Григорьев Владимир Викторович, доктор биологических наук, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН», Институт физиологически активных веществ, заведующий отделом нейрорецепции;

Заваденко Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России в своем положительном заключении, подписанном Звартау Эдвином Эдуардовичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фармакологии и Сухановым Ильей Михайловичем, доктором медицинских наук, доцентом кафедры фармакологии, зав. отделом фармакологии поведения Института фармакологии имени А.В. Вальдмана указала, что диссертация Сухоруковой Наталии Альбертовны является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи определения эффективности ряда ноотропных препаратов в условиях модели дефицита внимания при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью и механизмов их действия, что имеет важное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости полноте публикаций работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Сухорукова Н.А. достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации – 21, из них статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 8, в том числе 7 статей в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus (2 статьи в журнале «Нейрохимия», общим объемом 15 стр.; 2 статьи в журнале «Экспериментальная и клиническая фармакология», общим объемом 16 стр.; 2 статьи в журнале «Биомедицинская химия», общим объемом 15 стр.; 1 статья в «Химико-фармацевтическом журнале», 5 стр.; 1 – в журнале «Фармакокинетика и фармакодинамика», 5 стр.).

В статьях представлены результаты и анализ результатов экспериментальных исследований, выполненных при непосредственном участии автора.

Наиболее значимые работы:

1. Ковалев, Г.И. Нейрорецепторный профиль и поведение субпопуляций мышей CD-1, различающихся устойчивостью внимания [Текст] / Г.И. Ковалев, Р.М. Салимов, **Н.А. Сухорукова**, Е.А. Кондрахин, Е.В. Васильева // Нейрохимия. 2020. Т. 37. №1. С.1-9.
2. Ковалёв, **Г.И.** Анализ поведенческих и нейрорецепторных эффектов атомoksetина и фенибута у мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Е.В. Васильева, Е.А. Кондрахин, Р.М. Салимов, Анализ поведенческих и нейрорецепторных эффектов атомoksetина и фенибута у мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания [Текст] // Экспериментальная и клиническая

- фармакология. - 2021. - Т. 84. - №4. - С.3-11.
3. Ковалёв, Г.И. Субхроническое введение семакса повышает устойчивость внимания у мышей CD-1 через модуляцию D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов префронтальной коры мозга [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Е.А. Кондрахин, Е.В. Васильева, Р.М. Салимов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2021. - Т. 84. - № 6. - С. 3-10.
  4. Ковалёв, Г.И. Влияние пирацетама на рецепторные системы мозга мышей CD-1 с разным фенотипом устойчивости внимания [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Е.А. Кондрахин, Е.В. Васильева, Р.М. Салимов // Химико-фармацевтический журнал. - Т. 55. - № 8. - С. 10-14.
  5. Ковалёв, Г.И. Влияние пантогама и атомоксетина на устойчивость внимания и распределение дофаминовых D<sub>2</sub> и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов у мышей с моделью дефицита внимания [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Е.В. Васильева, Е.А. Кондрахин, Р.М. Салимов // Биомедицинская химия. Т. 67. № 5. С. 402-410.
  6. **Сухорукова**, Н.А. Использование препаратов с цереброваскулярной активностью у мышей со сниженным уровнем внимания [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Р.М. Салимов, Г.И. Ковалёв // Фармакокинетика и фармакодинамика. - 2022. - № 3. - С. 46-51.
  7. Ковалёв, Г.И. Поведенческие и нейрорецепторные эффекты производного рацетама ГИЖ-290 с использованием экспериментальной модели дефицита внимания [Текст] / Г.И. Ковалёв, **Н.А. Сухорукова**, Е.В. Васильева, Е.А. Кондрахин, Р.М. Салимов, В.Б. Наркевич, В.С. Кудрин // Биомедицинская химия. - 2022. - Т. 68. - № 5. - С. 367-374.
  8. **Сухорукова**, Н.А. Фенибут, семакс и ГИЖ-290 модулируют mGluII-рецепторы коры мозга на модели синдрома дефицита внимания у мышей [Текст] / **Н.А. Сухорукова**, Е.В. Васильева, Г.И. Ковалёв // Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 2. С. 172-178.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

– на диссертацию: заключение организации, в которой выполнялась работа – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, отзыв положительный, критических замечаний не содержит, содержит два вопроса дискуссионного характера (приведены в стенограмме).

– на автореферат: из Сибирского государственного медицинского университета от профессора кафедры фармакологии, д.м.н., проф. Венгеровского А.И.; из Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ от профессора кафедры фармакологии, д.м.н., проф. Шабанова П.Д.

В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, высокий методический уровень работы, практическая значимость; отзывы положительные, критических замечаний нет. Отзывы содержат заключение о соответствии работы критериям кандидатской диссертации; указывается, что автор диссертации достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Григорьев Владимир Викторович – специалист в области исследований нейрорецепторов, поиска лигандов и модуляторов с прокогнитивной активностью. Его работы включают исследования по изучению рецепторных мишеней средств лечения нейродегенеративных заболеваний с использованием экспериментальных моделей.

Заваденко Николай Николаевич – специалист в области детской неврологии и фармакотерапии, в частности, синдрома дефицита внимания.

Диссертация Сухоруковой Н.А. посвящена изучению эффектов и механизма действия ноотропных препаратов на трансляционной модели синдрома дефицита внимания.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Профилю работы Сухоруковой Н.А. соответствуют научные исследования кафедры фармакологии и Института фармакологии имени А.В. Вальдмана.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана и валидирована* новая трансляционная модель синдрома дефицита внимания на основе использования теста «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» и аутбредных мышей CD-1;

*получены* результаты, свидетельствующие о возможности применения исследуемых препаратов различной химической структуры, в первую очередь ноотропов, для фармакологической коррекции нативного дефицита внимания.

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

*предложен* неинвазивный принцип фенотипирования экспериментальных животных, позволяющий выделить субпопуляции аутбредных мышей CD-1 с различной устойчивостью внимания в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) и независимыми друг от друга паттернами поведения;

*показано, что* результаты экспериментов по радиолигандному анализу, отражающие особенности нейрорецепторного профиля в структурах головного мозга субпопуляций аутбредных мышей CD-1, а также данные хроматографических исследований, позволяют расширить представление о молекулярных маркерах при патологическом дефиците внимания;

*установлено*, что при экспериментальном моделировании дефицита внимания исследуемые ноотропные средства обладают фармакологической эффективностью, сопоставимой с препаратом сравнения атомоксетином. Сравнительный анализ поведенческих, нейрорецепторных и нейрохимических эффектов установленных препаратов-лидеров и атомоксетина позволяет заключить, что наибольшей фармакологической эффективностью действия и

избирательностью в отношении обнаруженных маркеров дефицита внимания обладают пантогам (100 мг/кг), фенибут (70 мг/кг) и ГИЖ-290 (3 мг/кг).

*показано*, что механизм фармакологического действия изучаемых препаратов в условиях моделируемого синдрома дефицита внимания может быть поливалентным;

**Применительно к проблематике диссертации эффективно с получением обладающих новизной результатов использованы:**

трансляционная модель синдрома дефицита внимания, современные методологические подходы к проведению поведенческих и нейрохимических исследований;

*показано*, что предложенная экспериментальная модель синдрома дефицита внимания соответствует основным требованиям, предъявляемым к животным моделям, используемым в фармакологических исследованиях

*выявлены* поведенческие, нейрорецепторные и нейрохимические эффекты ноотропных препаратов при их субхроническом введении;

*показано*, что использованные в исследовании ноотропные препараты оказывали положительное корректирующее влияние на исходный дефицит внимания у фенотипа мышей ED-Low. Наибольшая избирательность воздействия на показатели поведения подопытных животных в тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» была установлена для атомоксетина (3 мг/кг), ГИЖ-290 (3 мг/кг), пантогама (100 мг/кг) и фенибута (70 мг/кг);

*установлено*, что препараты-лидеры (атомоксетин, пирацетам, пантогам, пантогам актив, фенибут, семакс и оригинальное соединение ГИЖ-290) избирательно нормализовали плотность связывания дофаминовых D<sub>2</sub>-, ГАМК<sub>B</sub>- и глутаматных mGluII подтипов рецепторов, а также показатели метаболизма катехоламинов в префронтальной коре мозга животных со сниженным уровнем внимания;

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что экспериментальные данные позволяют дополнить существующие научные концепции о механизмах формирования**

синдрома дефицита внимания и создают основу для рациональной фармакотерапии пациентов с учетом свойств ноотропных препаратов.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**для экспериментальных работ:** высокая степень достоверности представленных результатов подтверждена использованием современных поведенческих тестов, достаточным объемом экспериментального материала (результатов серий поведенческих экспериментов, образцов тканей мозга для радиолигандного и хроматографического анализа). Лабораторное оборудование для проведения поведенческих, радиолигандных и хроматографических исследований было поверено и сертифицировано.

**теория** построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

**идея базируется** на изучении и обобщении накопленного отечественного и зарубежного опыта, а также на собственных оригинальных экспериментальных данных;

**использованы** современные методики сбора и статистической обработки исходной и полученной информации; сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Положения, выносимые на защиту, и выводы диссертационной работы основываются на полученных автором результатах.

**Личный вклад соискателя состоит в** непосредственном участии в подготовке диссертационной работы. Соискатель является основным исполнителем проведенного исследования на этапах изучения литературы по теме работы, проведения экспериментальной части и анализа полученных результатов, статистической обработки, формулирования выводов. При активном участии соискателя подготовлены публикации по результатам работы.

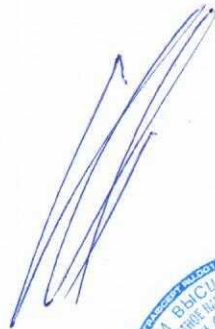
В ходе защиты критических замечаний высказано не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета (приведены в стенограмме).



На заседании 21 сентября 2023 года диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии – доказательство эффективности ряда ноотропных препаратов в условиях модели дефицита внимания и определения механизмов их действия – присудить Сухоруковой Наталии Альбертовне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (д.м.н. - 12, д.б.н. – 7), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного  
совета 24.1.183.01  
академик РАН



Сергей Борисович Середенин

Ученый секретарь  
диссертационного  
совета 24.1.183.01  
профессор



Елена Артуровна Вальдман

21 сентября 2023 г