

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 26 мая 2022 г. № 09

О присуждении **Алымову Александру Александровичу**, гражданину
РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Экспериментальное исследование расстройств
аутистического спектра на разных этапах постнатального развития и их
фармакологическая коррекция» по специальности 3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология принята к защите 25 марта 2022 г. (протокол №
04 п.1) 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 Алымов Александр Александрович, 1993 года рождения.

В 2016 г. соискатель окончил Государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по
специальности «лечебное дело».

В 2021 г. окончил очную аспирантуру Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»; освоил программу подготовки научно-
педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 30.06.01 –
Фундаментальная медицина, направленность - Фармакология, клиническая
фармакология (с 01.10.2018 по 30.09.2021); работает в Федеральном
государственном бюджетном научном учреждении «Научно-
исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» в

должности младшего научного сотрудника лаборатории психофармакологии (с 01.11.2019 г. по настоящее время).

Диссертация выполнена в лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Научный руководитель – кандидат биологических наук Капица Инга Геннадиевна, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии.

Официальные оппоненты:

Бадалян Оганес Левонович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Кучеряну Валериян Григорьевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» в своем положительном заключении, подписанном Шабановым Петром Дмитриевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, указала, что диссертация Алымова Александра Александровича «Экспериментальное исследование расстройств аутистического спектра на разных этапах постнатального развития и их фармакологическая коррекция» является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в оценке терапевтического потенциала анксиолитика фабомотизола при расстройствах аутистического спектра у животных, что имеет большое значение для фармакологии и медицины в целом. Работа полностью соответствует паспорту специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (п.4). Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 11.09.2021) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Алымов Александр Александрович, по своей эрудиции, научному и практическому опыту достоин присуждения искомой степени.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 7, из них работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 5 (1 статья в журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» (WoS, Scopus), объемом 4 страницы; 2 статьи в журнале «Нейрохимия» (Scopus), общим объемом 19 страниц; 1 статья в журнале «Патологическая физиология и экспериментальная терапия» (Scopus), объемом 10 страниц; 1 статья в журнале «Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова», объемом 13 страниц (Scopus). В статьях представлены собственные результаты, обзор литературы и анализ результатов экспериментальных исследований, выполненных при непосредственном участии автора.

Наиболее значимые работы:

1. Афобазол ослабляет когнитивную ригидность в экспериментальной модели расстройств аутистического спектра / И.Г. Капица, А.П. Калинина, **А.А. Алымов**, Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168. – № 8. – С. 191-194.

2. Влияние афобазола на изменения в раннем постнатальном периоде у мышей линии BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом / И.Г. Капица, **А.А. Алымов**, Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. – Т. 65. – № 1. – С. 12-21.

3. Нейрохимические механизмы патогенеза и фармакологическая коррекция расстройств аутистического спектра: современные представления и перспективы / **А.А. Алымов**, И.Г. Капица, Т.А. Воронина // Нейрохимия. – 2021. – Т. 38. – № 2. – С. 127-138.

4. Поведенческие эффекты афобазола при экспериментальном моделировании расстройства аутистического спектра / А.А. Алымов, И.Г. Капица, Т.А. Воронина // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 2022. – Т. 108. – № 2. – С. 170-182.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

– на диссертацию: заключение организации, в которой выполнялась работа – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»: заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»: отзыв положительный, замечаний не содержит, содержит вопросы дискуссионного характера.

– на автореферат: из ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России от зав. кафедрой фармакологии и фармации Института НМФО, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессора Тюренкова И.Н.; ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России от д.м.н., профессора, зав. кафедрой фармакологии Новикова В.Е.; из ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России от д.б.н., профессора кафедры нормальной физиологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского Джебраиловой Т.Д.; из ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России от д.фарм.н., профессора, профессора кафедры химии Селивановой И.А.; из МГУ имени М.В. Ломоносова д.б.н., от профессора кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Дубынина В.А.

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

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

Бадалян Оганес Левонович – специалист в области детской неврологии, клинической фармакологии и фармакотерапии неврологических расстройств.

Кучеряну Валериян Григорьевич специалист в области экспериментальной патофизиологии заболеваний ЦНС, моделирования патогенетических процессов и обоснования патогенетической фармакотерапии.

Работа Алымова А.А. посвящена моделированию расстройств аутистического спектра у мышей на разных этапах постнатального развития. Автором получены данные, подтверждающие перспективу расширенного изучения в качестве потенциального препарата для коррекции расстройств аутистического спектра.

Ведущая организация – ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Профилю диссертации Алымова А.А. соответствуют работы отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная идея о возможности фармакологической коррекции фабомотизолом расстройств аутистического спектра на разных этапах постнатального развития в эксперименте;

доказана способность фабомотизола корригировать основные поведенческие и нейрохимические проявления расстройств аутистического спектра на разных этапах постнатального развития в эксперименте;

получены новые данные об экспериментальных моделях расстройств аутистического спектра.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

установлена способность фабомотизола корригировать проявления расстройств аутистического спектра на двух экспериментальных моделях: идиопатической и модели фетального вальпроатного синдрома;

установлено позитивное влияние фабомотизола на основные проявления расстройств аутистического спектра, как у самцов, так и у самок мышей линии BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом;

показана способность фабомотизола оказывать нормализующее влияние на физическое и неврологическое развитие мышей BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом в гнездовом периоде (оценка на 7-14 дни).

Применительно к проблематике диссертации эффективно с получением обладающих новизной результатов использованы: идиопатическая модель расстройств аутистического спектра и модель фетального вальпроатного синдрома, серия поведенческих и тестов развития, исследование уровня моноаминов головного мозга и их метаболитов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на разных этапах постнатального развития;

показано, что мыши линии BALB/c являются идиопатической моделью расстройств аутистического спектра, пригодной для изучения патогенеза заболевания и оценки возможных средств коррекции;

установлено, что у мышей линии BALB/c фабомотизол в дозе 10 мг/кг улучшает социальное взаимодействие, уменьшает когнитивную ригидность, оказывает облегчающее влияние на когнитивные функции в стрессовых условиях, ускоряет процесс привыкания к новой обстановке, в том числе за счет снижения тревожности;

выявлено, что у мышей линии BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом в гнездовом периоде отмечается задержка физического и неврологического развития и снижение социального распознавания. Фабомотизол (10 мг/кг, внутрь ежедневно с 7 по 14 дни жизни) оказывает корригирующее влияние на развитие и поведение мышей;

установлено, что мыши линии BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом в ранне-пубертатном периоде (32-42 дни постнатального развития) отличаются повышенной тревожностью и стереотипным поведением. Фабомотизол (10 мг/кг, внутрь ежедневно с 7 по 42 дни жизни) уменьшает тревожность и стереотипные проявления, снижает гиперактивность, увеличивает реакцию на социальную новизну, что более выражено у самцов;

показано, что мыши линии BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом в пубертатном и молодом взрослом возрасте (47-62 дни постнатального развития) характеризуются снижением социального взаимодействия и предпочтения социальной новизны, нарушением типично-видового поведения, такого как гнездование, оборонительное поведение, а также выраженным когнитивным дефицитом и повышенной тревожностью. Фабомотизол (10 мг/кг, внутрь ежедневно с 7 по 62 дни жизни) нивелирует

большинство нарушений поведения мышей в пубертатном и молодом взрослом возрасте;

выявлено у мышей линии BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом нарушение возрастной динамики оборота норадреналина, дофамина, серотонина в ЦНС с 15 по 64 день постнатального развития: изначально низкий уровень регистрируемых моноаминов и их метаболитов значительно возрастает, превышая контрольные значения к 64 дню жизни;

установлено, что фабомотизол (10 мг/кг, внутрь с 7 по 64 дни жизни) на модели фетального вальпроатного синдрома к 64 дню постнатального развития нормализует показатели дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиссии у мышей линии BALB/c.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основе установленной способности фабомотизола корректировать фенотип-ассоциированное аутизм-релевантное поведение у мышей линии BALB/c и нарушения, возникающие в условиях модели фетального вальпроатного синдрома, определены перспективы расширенного изучения препарата в качестве потенциального средства для лечения аутизма.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ: результаты получены в экспериментах, выполненных на сертифицированном оборудовании; воспроизводимость результатов исследования обусловлена большим объемом экспериментального материала;

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

идея базируется на анализе и обобщении передового отечественного и зарубежного опыта, а также на экспериментальных данных;

использованы современные методики сбора и статистической обработки исходной и полученной информации; сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Положения и выводы обоснованы полученными результатами.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в подготовке диссертационной работы. Соискатель является основным исполнителем проведенного исследования на всех этапах: анализа данных

литературы по теме диссертационной работы, разработки дизайна исследования, проведения экспериментальной части исследования 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 26 мая 2022 года диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии – выявление эффективности фабомотизола при расстройствах аутистического спектра в эксперименте и расширение данных об экспериментальных моделях расстройств аутистического спектра – присудить Алымову Александру Александровичу ученую степень кандидата медицинских 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. - 10, д.б.н. – 9), 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

26.05.2022