

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.158.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ИНСТИТУТ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 20 04.2023 г. № 115

О присуждении Лизунову Алексею Владимировичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изучение влияния крамизола на регуляцию экспрессии генов *SR-B1*, *ApoA1*, *ApoC2* и *PDIA2* в модели алиментарной гиперлипидемии у крыс»

по специальностям: 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.4. – Биохимия

принята к защите 09.02.2023 г. (протокол заседания №105) диссертационным советом 24.1.158.02

созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12 (Утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Лизунов Алексей Владимирович 13.12.1984 года рождения, в 2006 году окончил бакалавриат, а в 2008 году получил степень магистра биологии по направлению Биология.

В 2021 году окончил заочную аспирантуру Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по направлению подготовки 30.06.10

фундаментальная медицина, направленность 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 1.5.4. – Биохимия;

работает научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова и в лаборатории регуляции липидного обмена отдела биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

Научные руководители – доктор медицинских наук, профессор Александр Дорозеевич Денисенко, лаборатория регуляции липидного обмена отдела биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», ведущий научный сотрудник;

доктор медицинских наук Бычков Евгений Рудольфович, лаборатория химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», заведующий.

Официальные оппоненты:

Гайковая Лариса Борисовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (ФГБОУ ВО СЗГМУ) Минздрава России, доцент; Центральная клиничко-диагностическая лаборатория клиник ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, заведующая;

Шаройко Владимир Владимирович – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, профессор; Научно-образовательный институт биомедицины, кафедры общей и биоорганической химии, ведущий научный сотрудник,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург в своем положительном отзыве, подписанном заведующим кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук профессором Оковитым Сергеем Владимировичем и профессором кафедры биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором биологических наук Кирилловой Надеждой Васильевной и утвержденном ректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктором фармацевтических наук, профессором Наркевичем Игорем Анатольевичем

указала, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу и вносит существенный вклад в науку и практику.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Лизунов, А.В. Влияние крамизола на экспрессию гена Аполипопротеина А1 (АпоА1) в печени крыс при экспериментально индуцированной гиперлипидемии / А.В. Лизунов, И.В. Окуневич, С.В. Орлов, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, Л.Б.Пиотровский, П.Д. Шабанов // Биомедицинская химия. – 2019. – Т.65 (5) – С. 403-406. DOI: 10.18097/PBMC20196505403 [Lizunov, A. V. The Effect of Cramizol on ApoA1 Gene Expression in Rats with Experimental Hyperlipidemia/ A. V. Lizunov, I. V. Okunevich, S. V. Orlov, A. A. Lebedev, E. R. Bychkov, L. B. Piotrovskiy, P. D. Shabanov // Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2020. – Vol. 14. – P.82–85. DOI: 10.1134/S1990750820010102]

Вклад соискателя: предложена концепция исследования, планирование эксперимента, определены: уровни мРНК генов, связанных с липидным обменом, содержание холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), проведен анализ полученных результатов и подготовка публикации к печати (авторский вклад составил 70%).

2. Лизунов, А.В. Молекулярные механизмы гиполлипидемического действия цитопротектора крамизола при экспериментальной дислипидемии/ А.В. Лизунов, И.В. Окуневич, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, Л.Б. Пиотровский, П.Д. Шабанов // Биомедицинская химия. – 2020. – Т.66(4). – С. 326-331. DOI: 10.18097/PBMC20206604326 Вклад соискателя: предложена концепция исследования, проведено планирование эксперимента, определение уровней мРНК генов, связанных с липидным обменом, определение уровня холестерина, триглицеридов и ЛПВП, анализ данных и подготовка публикации к печати (авторский вклад составил 70 %).

3. Лизунов, А.В. Молекулярные механизмы действия антиатеросклеротических препаратов / А.В. Лизунов, Е.Р. Бычков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т.19(3). – С. 291-301. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193291-301>. Вклад соискателя:

предложена концепция публикации, проведен анализ данных, подготовка публикации к печати (авторский вклад составил 80 %).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Глушакова Руслана Ивановича – доктора медицинских наук, начальника научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. Отзыв положительный, замечаний не имеет. В отзыве отмечается, что результаты исследования базируются на таких высокоинформативных методах как проточная цитометрия и методах амплификации нуклеиновых кислот, и позволяют рассматривать исследуемое соединение (крамизол) как возможное гипополидемическое средство;

2. Русановского Владимира Васильевича – доктора медицинских наук, профессора кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения (ФГБОУ) «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет» МЗ РФ. Отзыв положительный, замечаний не содержит. В отзыве отмечается, что полученные в работе данные позволяют рекомендовать крамизол для дальнейших исследований как потенциальное гипополидемическое средство с подтверждённым молекулярным механизмом действия;

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывался высоким уровнем их профессиональной компетенции, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований и широкой известностью своими достижениями в данной области науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый фармакологический подход к решению проблемы профилактики и лечения атеросклероза с использованием соединения

бензолсульфонат 1-метил-3-этил, 4,5 (бис-N-метилкарбамоил) имидазолия (крамизол), механизм гиполипидемического действия которого обусловлен влиянием на экспрессию генов (*SR-B1*, *ApoA1*, *ApoC2* и *PDIA2*).

предложен к дальнейшим доклиническим исследованиям бензолсульфонат 1-метил-3-этил, 4,5 (бис-N-метилкарбамоил) имидазолия (крамизол) как препарат с оригинальным механизмом действия;

установлена связь между гиполипидемическим эффектом крамизола и его влиянием на экспрессию генов липидного обмена *apoA1*, *ApoC2*, *Pdia2*, *SR-B1*, *LOX1* и *CD36*;

доказано, что крамизол усиливает экспрессию генов, участвующих в липидном обмене: *apoA1*, *ApoC2* и *Pdia2*, *SR-B1*, *LOX1*, *CD36*;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, которые существенно расширяют представления о молекулярных механизмах действия новых биологически активных соединений гиполипидемического профиля. Показано, что механизм гиполипидемического действия крамизола связан с экспрессией генов, участвующих в липидном обмене, за счёт захвата окисленных липопротеинов низкой плотности макрофагами. Полученные данные будут способствовать пониманию механизма действия антиатерогенных препаратов и могут быть использованы для их лабораторного скрининга.

применительно к проблематике диссертации результативно использованы фармакологические, молекулярно-биологические, биохимические и статистические методы исследований;

изложены представления о связи повышения уровня поверхностных рецепторов *SR-B1*, *LOX1*, *CD36* и возрастания экспрессии кодирующих их генов под влиянием крамизола.

раскрыт механизм усиления захвата окисленных липопротеинов низкой плотности макрофагами при обработке культуры, за счет повышения уровня поверхностных рецепторов *SR-B1*, *LOX1*, *CD36*.

выявлена связь между гиполипидемическим эффектом крамизола и увеличением экспрессии генов, относящихся к антиатерогенным факторам (*apoA1*, *ApoC2* и *Pdia2*).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: крамизол, понижающий коэффициент атерогенности за счет уменьшения содержания проатерогенных липидных фракций в крови экспериментальных животных и повышающий уровень экспрессии гена *apoA1*, является перспективным соединением для разработки нового гиполипидемического средства, предназначенного для нормализации липидного профиля крови.

Оценка достоверности результатов исследования подтверждается:

результаты экспериментальных работ получены на современном сертифицированном оборудовании, при использовании методов, оптимально подобранных для решения поставленных задач, общепринятых методов для оценки относительного содержания мРНК (спектрофотометрия препаратов РНК), методов статистической обработки результатов обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции в реальном времени и обработаны корректными статистическими приемами;

теория и идеи базируются на известных проверяемых данных, сформулированных на основании тщательного анализа современной отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертационного исследования;

установлено соответствие полученных в работе результатов, связанных с липидным обменом, с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным;

использованы современные молекулярно-биологические, биохимические и фармакологические методы изучения.

Личный вклад соискателя состоит в: участии в постановке цели и задач исследования; составлении плана экспериментов, их проведении;

статистической обработке и интерпретации полученных данных; апробации результатов исследования на всероссийских и международных конференциях; подготовке публикаций по выполненной работе.

На заседании 20.04.2023 диссертационный совет принял решение: за выявление молекулярных механизмов гиполлипидемического действия оригинального гиполлипидемического соединения бензолсульфонат 1-метил-3-этил, 4,5 (бис-N-метилкарбамоил) имидазолия (крамизол), связанных с экспрессией генов, участвующих в липидном обмене и повышающих захват окисленных липопротеинов низкой плотности макрофагами присудить Лизуну А.В. степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 32 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.3.6 - «Фармакология, клиническая фармакология» (биологические науки) и 14 докторов наук по специальности 1.5.4 - «Биохимия» (7 докторов биологических наук и 7 докторов медицинских наук), участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 32, «против» - 0, «недействительных бюллетеней» - 0.

Председатель диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Васильев В.Б.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук



Мухин В. Н

20 апреля 2023 года