

**Сведения о результатах публичной защиты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук Хабибрахманова А.Н. в объединенном диссертационном совете 99.2.058.02, созданном на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**протокол № 11**

**от 17.09.2024 г.**

**Повестка дня:** защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Хабибрахманова Айдар Назимовича на тему «Клинико-молекулярная характеристика дисфункции нервно-мышечных синапсов и активности ацетилхолинэстеразы при боковом амиотрофическом склерозе у человека и в модели на животных» по специальностям 3.1.24. – Неврология, 1.5.5. – Физиология человека и животных.

В связи с тем, что председатель объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 д.м.н., профессор Богданов Энвер Ибрагимович является научным руководителем по кандидатской диссертации, в соответствии с п. 22 (1) Приказа Минобрнауки России от 10.11.2017г. № 1093 (в действующей редакции от 14.12.2023г. № 1186) по письменному поручению председателя объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 д.м.н., профессора Богданова Энвера Ибрагимовича председательствующий – заместитель председателя д.м.н., профессор Хасанова Дина Рустемовна.

В соответствии с п. 35 Приказа Минобрнауки России от 10.11.2017г. № 1093 (в действующей редакции от 14.12.2023г. № 1186) решением диссертационного совета 99.2.058.02 от 03.07.2024г. № 10 введены 3 д-ра мед. наук по профилю диссертации 1.5.5. – «Физиология человека и животных»:

1. Зефиров Тимур Львович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой охраны здоровья человека, Институт фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, член диссертационного совета КФУ.015.1 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России;
2. Иванов Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии им. И. А. Чуевского, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения

- Российской Федерации, член диссертационного совета 21.2.066.01 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России;
3. Пятин Василий Федорович, доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, заведующий лабораторией нейроинтерфейсов и нейротехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Присутствовали:** д-р мед. наук Богданов Энвер Ибрагимович, д-р мед. наук Абдулганиева Диана Ильдаровна, д-р мед. наук Хасанова Дина Рустемовна, канд. мед. наук Лапшина Светлана Анатольевна, д-р мед. наук Абдулхаков Рустам Аббасович, д-р мед. наук Антипенко Елена Альбертовна, д-р мед. наук Боровкова Наталья Юрьевна, д-р мед. наук Булашова Ольга Васильевна, д-р мед. наук Гайнетдинова Дина Дамировна, д-р мед. наук Григорьева Вера Наумовна, д-р мед. наук Данилова Татьяна Валерьевна, д-р мед. наук Есин Радий Германович, д-р мед. наук Залялова Зулейха Абдуллазяновна, д-р мед. наук Маянская Светлана Дмитриевна, д-р мед. наук Менделевич Елена Геннадьевна, д-р мед. наук Носов Владимир Павлович, д-р мед. наук Сайфутдинов Рафик Галимзянович, д-р мед. наук Хабиров Фарит Ахатович, д-р мед. наук Хамитов Рустэм Фидагиевич, д-р мед. наук Якупов Эдуард Закирзянович, д-р мед. наук Зефиоров Тимур Львович, д-р мед. наук Иванов Алексей Николаевич, д-р мед. наук Пятин Василий Федорович.

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

разработана новая научная идея комплексной оценки активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) плазмы крови и слюны, а также комплексного изучения экспрессии синаптических белков нервно-мышечного синапса (НМС) при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) у человека и в модели на животных;

предложена оригинальная научная гипотеза о роли изменения активности АХЭ плазмы крови и слюны как возможного маркера денервации НМС в диагностике БАС, сопровождающейся нарушением экспрессии синаптических белков, участвующих в нервно-мышечной передаче;

доказана перспективность использования активности АХЭ слюны в качестве диагностического биомаркера при БАС, а также закономерности раннего изменения экспрессии пресинаптических белков SNAP-25, синапсина-1 и АХЭ на досимптомной стадии в SOD1- и FUS-трансгенных моделях БАС;

новые понятия и термины введены не были.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение о гетерогенности двух клинических форм БАС на уровне активности АХЭ слюны, а также о разнонаправленном характере изменения экспрессии синаптических белков на досимптомной стадии в трансгенных SOD1- и FUS-моделях БАС, вносящее вклад в расширение представлений о гетерогенности БАС;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс клинических, лабораторных, инструментальных, иммунологических методов исследования: клинико-неврологическое исследование с использованием клинических шкал и систем стадирования БАС (пересмотренная Шкала нарушений функций при БАС ALSFRS-R, шкала Королевского колледжа Лондона King's), электрофизиологическое исследование методом игольчатой электромиографии, магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга (для исключения заболеваний центральной нервной системы, имитирующих БАС), спектрофотометрический метод Элмана для измерения активности АХЭ плазмы и слюны (U/мг белка), иммунофлуоресцентный метод с применением первичных и вторичных специфичных антител, лазерная конфокальная микроскопия (Leica TCS SP5 MP);

изложены гипотезы, раскрывающие причины различий в активности АХЭ слюны между пациентами с бульбарной и спинальной формой БАС, выявленные паттерны экспрессии синаптических белков в НМС трансгенных моделей;

раскрыты противоречия в виде отсутствия достоверных изменений в активности АХЭ плазмы крови при БАС несмотря на наличие теоретических и экспериментальных предпосылок;

изучены взаимосвязи между значениями активности АХЭ плазмы крови/слюны и клиническими характеристиками БАС у пациентов;

проведена модернизация подходов к ранней диагностике БАС у пациентов с изолированными бульбарными нарушениями, а также дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, со схожими проявлениями в дебюте.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен подход с измерением активности АХЭ слюны к диагностике БАС. Внедрено в практическую деятельность отделения неврологии №1 ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» (г. Казань). Сформированы и внедрены новые научные знания об активности АХЭ плазмы крови и слюны при БАС, об экспрессии синаптических белков НМС в моделях БАС в учебный процесс на кафедре неврологии и на кафедре нормальной физиологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России;

определены перспективы практического использования измерения активности АХЭ слюны в диагностическом процессе при подозрении на БАС;

создана система практических рекомендаций, базирующихся на определении активности АХЭ слюны и плазмы крови при диагностике БАС в целях подтверждения диагноза у пациентов с изолированными бульбарными нарушениями, а также дифференциальной диагностики со схожими заболеваниями;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию методов исследования активности АХЭ плазмы крови.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, в лабораториях, аккредитованных в установленном порядке; степень достоверности определяется репрезентативностью выборки (17 пациентов с БАС; 20 SOD1-трансгенных мышей; 44 FUS-трансгенных мышей), корректными методами статистической обработки; результаты исследования являются воспроизводимыми;

теория построена на проверяемых данных, факты согласуются с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе практики, обобщения передового опыта и новых результатах экспериментальных и клинических исследований в области изучения БАС последних пяти лет;

использованы сравнения авторских данных и результатов, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

установлено частичное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике; использованы современные методики сбора и обработки информации; статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы OriginPro 8.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах проведения научно-практического исследования: разработке дизайна исследования, определении цели и задач, положений, выносимых на защиту, формулировке выводов, практических рекомендаций. Автором самостоятельно сформированы группы исследованных пациентов, выполнен сбор анамнеза, неврологический осмотр, заполнение клинических шкал, сбор образцов крови и слюны пациентов. Все эксперименты с трансгенными мышами персонально выполнены автором. Автором выполнен статистический анализ всех полученных данных. Были подготовлены публикации, публично представлены результаты научно-исследовательской работы на научных конференциях.

В ходе защиты критических замечаний высказано не было. Соискатель Хабибрахманов А.Н. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию о диагностическом потенциале измерения активности АХЭ слюны и плазмы крови при БАС, о роли развития дисфункции НМС при БАС, а также о клинической и фундаментальной взаимосвязи между активностью АХЭ и денервацией НМС.

На заседании 17.09.2024 года диссертационный совет принял решение за решение научной задачи – изучение молекулярных изменений НМС при БАС и оценка диагностической ценности потенциального биомаркера – активности АХЭ плазмы и слюны, имеющей важное значение в развитии специальности неврология и физиология человека и животных, присудить Хабибрахманову А.Н. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 11 докторов наук по научной специальности 3.1.24. - «Неврология» (медицинские науки), 3 доктора наук по научной специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных» (медицинские науки), участвовавших в

