

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

доктор медицинских наук

 А.Д. Кулагин

 15 марта 2025 года



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Хайруллина Аделя Евгеньевича на тему: «Агонисты и антагонисты пуринарецепторов в регуляции сократительной активности скелетных мышц в норме и патологии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология и 3.3.3 Патологическая физиология

#### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Хайруллина А.Е. посвящена изучению влияния агонистов и антагонистов пуринарецепторов на сократительную активность скелетных мышц в норме и патологии. Тема исследования является актуальной не только для фундаментальной науки, но и для практического здравоохранения, поскольку имеет непосредственное отношение к поиску новых фармакологических подходов коррекции заболеваний, характеризующихся нарушением подвижности. В настоящее время задача поиска эффективного и нетоксичного вещества, желательного природного происхождения, способного корректировать нарушения

двигательной активности после повреждения нервных структур, остаётся нерешённой.

Результаты этого исследования позволяют углубить понимание процессов, протекающих в системе мотонейрон-скелетная мышца млекопитающих как в норме, так и при патологиях. Они также демонстрируют потенциал применения агонистов и антагонистов P2-рецепторов в различных нефизиологических, в том числе экстремальных, условиях. Это открывает новые горизонты для создания новых лекарственных средств, имеющих мишенью своего действия P2-рецепторы.

Диссертационная работа Хайруллина А.Е. по своей сути представляет собой фундаментальный труд, направленный на решение актуальных теоретических и практических проблемы фармакологии и патофизиологии, связанных с изысканием и изучением новых мишеней для фармакологического воздействия при различных патологических процессах и экстремальных воздействиях. Настоящая работа является продолжением цикла исследований фармакологов и патофизиологов ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России по оценке роли P2-рецепторов в функционировании организма в норме и патологии, а также изучение этих рецепторов, как потенциальных мишеней действия лекарственных препаратов.

### **Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В рамках диссертационного исследования автором впервые в скелетных мышцах крыс различных фенотипов был обнаружен полный набор подтипов P2-рецепторов, которые играют ключевую роль в синаптической модуляции нервно-мышечной передачи. Результаты исследования показали, что в скелетных мышцах крыс пресинаптические эффекты АТФ, опосредованные P2Y<sub>13</sub>-рецепторами, превалируют над его постсинаптическими воздействиями на P2X<sub>1</sub>- и P2X<sub>2</sub>-рецепторы, эффективно маскируя их.

Одним из ключевых выводов работы стало открытие, что денервация

может стимулировать мышечные сокращения под действием АТФ. Это открывает новые горизонты для понимания механизмов, лежащих в основе управления движениями.

Исследование также выявило, что ряд травм спинного мозга и нейродегенеративных заболеваний нарушают модулирующее влияние АТФ на нервно-мышечную передачу. При травмах спинного мозга, перерезке спинного мозга и седалищного нерва наблюдается значительное снижение, а при моделировании бокового амиотрофического склероза — полное исчезновение модулирующего действия АТФ на силу сокращений скелетных мышц.

Кроме того, была впервые определена локализация проблем в нервно-мышечном синапсе при различных патологических состояниях. Например, гипотермия и белковая сенсibilизация вызывают изменения пуринергической модуляции в постсинаптической области нервно-мышечного контакта, тогда как при моделировании травм и бокового амиотрофического склероза изменения происходят преимущественно в пресинаптической зоне.

### **Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов**

Цель диссертационного исследования состояла в изучении пуринергической регуляции сократимости скелетной мускулатуры в норме и патологии, а также исследовании механизмов, модулирующих эффекты агонистов и антагонистов пуринорецепторов. Достижению цели исследования способствовали сформулированные автором 6 задач. Для решения поставленных задач был использован комплекс традиционных методов экспериментальной фармакологии, электрофизиологии, механомиографии, иммуногистохимии, конфокальной микроскопии, биохимии, видеоанализа движений и статистики, а также модели гипотермии, гиперкальциевой среды, белковой сенсibilизации, травмы периферических нервов, контузионной травмы спинного мозга, полной перерезки спинного

изменение эффективности агонистов и антагонистов этих рецепторов, особенно при пониженной температуре.

Особую значимость имеют результаты исследования постсинаптических эффектов внеклеточной АТФ. В нормальных условиях эти эффекты обычно перекрываются противоположными пресинаптическими действиями АТФ, но они проявляются при различных патологиях.

Впервые было обнаружено сокращение денервированной скелетной мышцы под воздействием экзогенной АТФ. Это открытие имеет большое значение для понимания механизмов функционирования нервно-мышечной системы и для разработки новых подходов к лечению заболеваний, связанных с нарушениями мышечной активности.

Результаты диссертационного исследования Хайруллина А.Е. имеют важное значение как для экспериментальной фармакологии и патофизиологии, так и для практического здравоохранения.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста, включающего все основные разделы диссертационного исследования. Список литературы состоит из 369 источников, из которых 355 – зарубежные. Работа проиллюстрирована 38 рисунками и 12 таблицами.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология, в частности п. 1 «Выявление патогенетически обоснованных фармакологических мишеней»; п. 5 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток», а также паспорту специальности 3.3.3. - Патологическая физиология, в частности п. 1 «Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма»; п. 2 «Изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций

мозга, гиподинамии, бокового амиотрофического склероза и вальпроатной модели аутизма на лабораторных животных, позволяющие углубленно охарактеризовать изменения в пуринергической сигнальной системе в условиях отличных от нормы. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Работа выполнена на 83 мышах и 302 крысах с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными.

Достаточный объем экспериментальных данных, их корректная статистическая обработка, наглядное графическое представление и глубокий анализ позволяют заключить, что результаты диссертационного исследования достоверны, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации – обоснованы. Цель исследования достигнута и поставленные задачи решены, что отражено в выводах.

#### **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

Диссертационная работа Хайруллина А.Е. имеет высокую теоретическую и практическую значимость, поскольку, являясь фундаментальным исследованием по сути, имеет перспективы практической реализации. В этой работе было выявлено несколько подтипов P2-рецепторов, которые играют важную роль в синаптической модуляции: P2X1-, P2X2- и P2Y<sub>13</sub>-рецепторы. Эти рецепторы представляют собой перспективные мишени для разработки новых фармакологических подходов, направленных на борьбу с различными патологиями.

Было установлено, что гипотермия и белковая сенсibilизация вызывают изменения в пуринергической модуляции на постсинаптическом уровне, в то время как травмы и боковой амиотрофический склероз влияют на пресинаптическую модуляцию. Эти данные могут быть использованы для разработки адресных методов коррекции этих состояний.

Из исследований, проведенных в условиях гипотермии, можно сделать вывод, что при изучении роли пуринорецепторов необходимо учитывать

организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний».

По материалам диссертационного исследования опубликовано 47 печатных работ, в том числе 22 статьи в российских и зарубежных журналах, входящих в базы Scopus и Web of Science, одна монография и один патент.

**Автореферат** соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с существующими требованиями.

Принципиальных **замечаний** по рецензируемому диссертационному материалу и оформлению работы нет, за исключением незначительных стилистических погрешностей, которые не являются принципиальными и не умаляют достоинств диссертации, указанные выше в этом отзыве.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Хайруллина Аделя Евгеньевича на тему: «Агонисты и антагонисты пуринарецепторов в регуляции сократительной активности скелетных мышц в норме и патологии», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы в области фундаментальной и клинической фармакологии и патофизиологии – разработке новых фармакологических подходов в регуляции сократительной способностью скелетных мышц в нормальных и патологических условиях.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в действующей редакции Постановления Правительства РФ № 1382 от 16.10.2024 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Хайруллин Адель Евгеньевич, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских

наук по специальностям: 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология и  
3.3.3 Патологическая физиология.

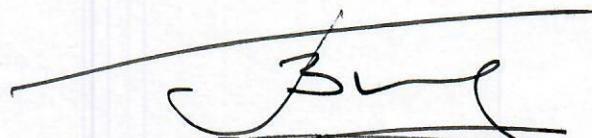
Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры фармакологии и кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 8 от « 06 » марта 2025 года.

Заведующий кафедрой фармакологии  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России  
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)  
д.м.н., профессор



Эдвин Эдуардович Звартау

Заведующий кафедрой патофизиологии  
с курсом клинической патофизиологии  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России  
(3.3.3 Патологическая физиология)  
д.м.н., профессор



Тимур Дмитриевич Власов

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,  
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; https://www.1spbgmu.ru/ru/



Подпись руки заверяю: Э.Э. Звартау  
Специалист по кадрам  
О.С. Померанцева  
"6" марта 2025 г.

Подпись руки заверяю: Власов Т.Д.  
Ведущий документовед  
Т.В. Пшеничникова  
"6" марта 2025 г.

