

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук**

от 03.06.2026 г. (Третье июня две тысячи двадцать шестого года)  
(протокол №10)

по принятию к защите диссертационной работы Тухватуллина Артура Вадимовича на тему «Роль ионотропных рецепторов глутамата в регуляции лейкоцитарно–эндотелиального взаимодействия при рассеянном склерозе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки)

**Председатель комиссии:** д.б.н. проф. Максимов Игорь Владимирович

**Члены комиссии:**

д.б.н. проф. Яруллина Любовь Георгиевна

д.б.н. Салтыкова Елена Владиславовна

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии ИБГ УФИЦ РАН Тухватуллина Артура Вадимовича на тему «Роль ионотропных рецепторов глутамата в регуляции лейкоцитарно–эндотелиального взаимодействия при рассеянном склерозе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

**Научный руководитель:** Кузьмина Ульяна Шафкатовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, биотехнологии и физиологии Института природы и человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий».

Комиссия пришла к следующему заключению:

**1. Актуальность темы**

Рассеянный склероз (РС) – воспалительное и демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, приводящее к повреждению нервных волокон. Заболевание развивается на основе комплекса аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, включающих множественное очаговое и диффузное поражение нервных волокон, что в последствии приводит к инвалидизации молодого трудоспособного населения.

На сегодняшний день стало очевидным, что глутаматэргическая система играет важную роль в патогенезе рассеянного склероза. Глутамат не только участвует в нейронной передаче сигналов, но также может действовать как иммуномодулятор. Он регулирует функции различных иммунных клеток, включая такие процессы, как пролиферация, активация, апоптоз и дифференциация Т-клеток.

Несмотря на то, что в некоторых работах было показано влияние лигандов глутаматных рецепторов на адгезивные и миграционные характеристики Т-лимфоцитов, механизмы этих процессов остаются недостаточно изученными. Исследования в этой области в перспективе могут раскрыть возможности использования лигандов рецепторов глутамата в качестве дополнительной фармакомишени для иммунокоррекции и восстановления эндотелиальной дисфункции при рассеянном склерозе, а также в качестве потенциальных клеточных маркеров для оценки прогрессирования заболевания, предсказания тяжести его развития и течения.

## **2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем – к.б.н. Кузьминой У.Ш. Разработка методологических подходов к решению поставленных задач, непосредственное проведение биохимических исследований, анализ, обсуждение полученных результатов, а также оформление их в виде научных публикаций и докладов проведены автором лично или при его непосредственном участии. Подготовка рукописи настоящей диссертационной работы и автореферата лично проводились автором.

## **3. Достоверность результатов проведенных исследований**

Объективность и достоверность полученных результатов подтверждены использованием современного научного оборудования, общепринятых и актуальных методов, а также сопоставимы с литературными данными и высоким рейтингом опубликованных научных работ. Анализ результатов проведен с применением различных методов статистической обработки на репрезентативной выборке. Выводы, сформулированные по результатам диссертационной работы, соответствуют поставленным задачам.

Результаты научной работы были доложены на III Объединенном научном форуме физиологов, биохимиков и молекулярных биологов ♦ VII съезде биохимиков России ♦ X Российском симпозиуме «Белки и пептиды» ♦ VII съезде физиологов СНГ (Сочи, Дагомыс, 2021); Всероссийской научной конференции с международным участием «Геномика и биотехнология для медицины и сельского хозяйства» (Уфа, 2022); VI Инновационном Петербургском медицинском форуме «Медицина 2023 – наука, инновации и практика» (Санкт–Петербург, 2023); Нейрофоруме–2023 (Москва, 2023); I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе–конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2023); Пятом Конгрессе Российского Комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Вопросы патогенеза, диагностики и терапии» (Уфа, 2023); Всероссийской научно–практической конференции «Перспективные направления диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний» и «Конференция молодых ученых по итогам Конгресса РОКИРС 2023» (Ярославль, 2023); Всероссийской научно–практической конференции «Новые направления диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний» (Санкт–Петербург, 2024).

## **4. Научная новизна и практическая значимость**

Исследование впервые демонстрирует прямое участие NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в регуляции взаимодействия между лимфоцитами и эндотелиальными клетками в контексте РС.

Было обнаружено, что лимфоциты пациентов с РС в стадии обострения оказались более чувствительны к действию лигандов ионотропных рецепторов глутамата, что может быть объяснено повышенной экспрессией NMDA- и AMPA-рецепторов на поверхности иммунных клеток. Полученные сведения подчеркивают сложность и неоднозначность влияния глутамата на различные популяции иммунных клеток.

Впервые показана прямая связь между активацией ионотропных рецепторов глутамата на лимфоцитах и регуляцией адгезии к эндотелиальным клеткам через изменение экспрессии молекулы адгезии VLA-4, что имеет критическое значение, поскольку интегрин играет ключевую роль в миграции лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер.

Исследование выявило снижение доли высокопатогенных субпопуляций Th17 и Th17.1 клеток именно в стадии обострения заболевания, что, вероятно, связано с их повышенной инфильтрацией в центральную нервную систему или нарушениями процессов дифференцировки и созревания в условиях воспаления. Выявлена корреляция между

относительным содержанием Th17 клеток в периферической крови и тяжестью заболевания по шкале EDSS (expanded disability status scale), а также со скоростью прогрессирования, что подтверждают важную роль этих клеток в патогенезе РС.

Впервые продемонстрировано снижение поверхностной экспрессии молекулы адгезии VCAM-1 на эндотелиоцитах *in vitro* при блокаде NMDA-рецепторов МК-801, что подтверждает протективные свойства блокаторов NMDA-рецепторов для предотвращения повреждения ГЭБ.

#### **5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science.

##### **Научные статьи:**

1. Тухватуллин, А.В. Клинико–эпидемиологическая характеристика рассеянного склероза у студентов в Республике Башкортостан / А.В. Тухватуллин, У.Ш. Кузьмина, Н.Ф. Утягулова, Р.Ф. Талисов, В.А. Вахитов, К.З. Бахтиярова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13(1S). – С. 15–20. – DOI:10.14412/2074-2711-2021-1S-15-20

2. Кузьмина, У.Ш. Рассеянный склероз с эпизодом шизофреноподобного синдрома / У.Ш. Кузьмина, А.В. Тухватуллин, К.З. Бахтиярова, М.А. Кутлубаев, О.В. Лютов, Т.Р. Гизатуллин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123(4). – С. 120–124. – DOI: 10.17116/jnevro2023123041120

3. Кузьмина, У.Ш. Клинический случай COVID-ассоциированной энцефалопатии у пациента с рассеянным склерозом / У.Ш. Кузьмина, А.В. Тухватуллин, О.В. Лютов, И.Д. Талипова, Э.Н. Закирова, А.Р. Рахматуллин, М.А. Кутлубаев, К.З. Бахтиярова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124(4). – С. 159–163. – DOI: 10.17116/jnevro2024124041159

4. Tukhvatullin, A. Participation of glutamate and its receptors in the regulation of endothelial cell adhesive properties / A. Tukhvatullin, U. Kuzmina, N. Khisamova, K. Bakhtiyarova, Yu. Vakhitova // Bio. Comm. – 2025. – V. 70(3). – P. 207–214.

5. Тухватуллин, А.В. Трансэндотелиальная миграция Т-лимфоцитов при рассеянном склерозе: роль глутамата и его рецепторов / А.В. Тухватуллин, У.Ш. Кузьмина, К.З. Бахтиярова, Ю.В. Вахитова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2026. – Т. 29(3). – С. 50–56. – DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2026-03-05>

6. Тухватуллин, А.В. Участие AMPA–рецепторов глутамата в регуляции адгезии Т–лимфоцитов при рассеянном склерозе / А.В. Тухватуллин, У.Ш. Кузьмина, К.З. Бахтиярова, Ю.В. Вахитова // Молекулярная медицина. — 2026. — Т. 24(2) — С. 3–9. – DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2026-02-01>

#### **6. Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационное исследование Тухватуллина Артура Вадимовича соответствует паспорту научной специальности 1.5.4 – Биохимия (биологические науки), охватывающей направление пункта 11 – Исследования проблем узнавания на молекулярном уровне, хранения и передачи информации в биологических системах. Создание ферментов с заданной специфичностью. Изучение молекулярных механизмов памяти и интеллекта, иммунитета, гормонального действия и рецепторной передачи сигнала, межклеточных контактов, репродукции, канцерогенеза, клеточной дифференцировки, морфогенеза и апоптоза, старения организма, вирусных и прионовых инфекций. Проблемы химической и биохимической обработки органов, тканей и искусственных материалов, их хранения и применения как трансплантатов.)

#### **7. Ценность научных работ соискателя.**

Результаты исследования расширяют знания о роли ионотропных рецепторов глутамата в иммунноопосредованных процессах в норме и при патологии, об интеграции нервной, иммунной систем и эндотелиального гомеостаза. Понимание механизмов взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, опосредованных ионотропных рецепторов глутамата, при РС создает фундамент для разработки новых подходов мультитаргетной терапии заболевания. Полученные данные подтверждают то, что блокаторы ионотропных рецепторов глутамата могут считаться перспективными кандидатами для лечения РС и стабилизации его течения. Кроме того, результаты исследования могут быть использованы для разработки новых биологических маркеров тяжести и прогрессирования РС.

#### **8. Научная зрелость соискателя**

Тухватуллин А.В. выполнил большой объем экспериментальной и теоретической работы по изучению молекулярных механизмов регуляции ионотропными рецепторами глутамата лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия при рассеянном склерозе. Экспериментальная часть выполнена лично Тухватуллиным А.В., и заключалась в сборе материала, анкетировании, выделении и культивировании клеточных линий, постановке опытов с применением биохимических и иммунологических методов исследования, проточной цитофлуометрии. При его непосредственном участии проведены анализ и интерпретации полученных данных, их систематизация, статистическая обработка с описанием, оформлением рукописи диссертации, основных публикаций. Тухватуллин А.В. показал себя как высококвалифицированный, грамотный и ответственный исследователь, имеющий высокий уровень профессиональной подготовки и обладающий всеми необходимыми знаниями и навыками, присущими специалистам в области биохимии.

#### **9. Проверка диссертации на заимствованного материала без ссылки на авторов.**

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что соответствует п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 83,13 % (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Тухватуллина Артура Вадимовича на тему «Роль ионотропных рецепторов глутамата в регуляции лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия при рассеянном склерозе», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки) представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п.9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отмечено отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на авторов или источники заимствования. Диссертационная работа Тухватуллина Артура Вадимовича на тему «Роль ионотропных рецепторов глутамата в регуляции лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия при рассеянном склерозе» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальности 1.5.4. Биохимия (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила: