



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
**Научный центр биомедицинских технологий**  
Федерального медико-биологического агентства

143442, Московская область, Красногорский район, пос. Светлые горы, вл. 1; тел. (495) 561-5264; факс (495) 561-5273;  
ИНН 7709379649; e-mail: scbmt@yandex.ru, [www.scbmt.ru](http://www.scbmt.ru)

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУН НЦБМТ ФМБА России,  
д.м.н., профессор

В. Н. Каркищенко

2018 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» на диссертационную работу Титович Ирины Александровны «Антигипоксическая и ноотропная активность янтарной соли fumarового эфира диэтиламиноэтанола», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д 208.030.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

*Актуальность темы диссертационного исследования*

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из важнейших проблем современной неврологии и фармакологии в связи с ростом заболеваемости, высокой смертностью и значительной инвалидизацией с весьма ограниченными перспективами восстановления нарушенных функций и трудоспособности.

Вх. №	43
«	26» 11 2018 г.
ФГБУН ИТ ФМБА России	

В настоящее время интенсивно изучаются механизмы формирования инфаркта мозга на фоне острой церебральной ишемии. В патогенезе ишемического поражения мозга важная роль принадлежит гипоксии и сопутствующему ей прогрессирующему дефициту энергии, сопровождаемый каскадом патобиохимических реакций в различных отделах ЦНС, следствием чего является нейрональная дисфункция.

В связи с последними достижениями в изучении патогенеза ишемического поражения головного мозга наибольший интерес вызывает медикаментозная коррекция метаболических нарушений с использованием препаратов, нормализующие обменные процессы и активирующих энергопродукцию в условиях гипоксии. Несмотря на почти столетнюю историю исследований гипоксии, до настоящего времени остаются нерешенными многие вопросы патогенетических аспектов проблемы, связанные с антигипоксической защитой организма.

В настоящее время для лечения гипоксически-ишемических состояний применяют производные пирролидона, препараты нейроаминокислот, производные витаминов, янтарной кислоты, препараты, содержащие нейропептиды и их аналоги, предшественники фосфолипидов, непрямые холиномиметики. Определенные перспективы в развитии фармакологической коррекции гипоксических состояний связывают с установлением роли аминоктанолов как функциональных и структурных компонентов нейрональных мембран, а также агонистов рецепторов в ЦНС, в частности, к кислотам цикла трикарбоновых кислот – бутандиовой (янтарной), фумаровой, альфа-кетоглутаровой. Известно, что в ЦНС бутандиовая кислота реализует свои эффекты как лиганд специфических рецепторов (SUCNR1, SUCNR1), расположенных на цитоплазматической мембране нейронов коры и астроцитов, и сопряженных с G-белками (Gi/Go и Gq). Предполагается, что бутандиовая кислота выполняет функцию центрального триггера, регулирующего высвобождение проангиогенных факторов после гипоксии/ишемии мозга, позволяющего ограничивать размер

инфаркта [Лукьянова Л.Д., 2011; Шустов Е.Б., Оковитый С.В., 2015]. Поэтому изложенное диссертационное исследование И.А. Титович, посвященное изучению антигипоксической и ноотропной активности янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола является актуальным.

*Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций*

Актуальность и новизна диссертационного исследования, а также его теоретическая и практическая значимость не вызывают сомнений.

Впервые оценена активность бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата в условиях острой гипоксии. Установлено, что исследуемое соединение обладает выраженным антигипоксическим действием на моделях острой нормобарической гипоксии, острой гемической гипоксии и острой гистотоксической гипоксии в низком диапазоне доз, превосходящее препараты сравнения.

Выявлено, что антигипоксическая активность бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата не является дозозависимой и проявляется в равной степени в диапазоне доз от 10 до 800 мг/кг, что позволяет исключить ведущую роль в ее проявлении субстратного механизма действия.

Разработана модель длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии (ДИНГ), на фоне которой развивался хронический гипоксический стресс у лабораторных животных, проявляющийся снижением двигательной и поисково-исследовательской активности, увеличением агрессивности и эмоциональной лабильности, повышением уровня лактата и глюкозы, угнетением активности глутатионпероксидазы.

Впервые изучена фармакологическая активность бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата при длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии. Установлено, что на фоне ДИНГ экспериментальный препарат предотвращает снижение

двигательной и поисковой активности, увеличение агрессивности и эмоциональной лабильности.

Оценено влияние изучаемого соединения на выживаемость, координацию движений и поведение животных в тесте «Открытое поле» в условиях экспериментальной ишемии головного мозга, вызванной двусторонней необратимой перевязкой общих сонных артерий. Установлено, что ФДЭС способствовал снижению смертности, улучшению ориентировочно-исследовательское поведение, уменьшению нарушения координации движений.

Установлено, что бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат способствует сохранению и воспроизведению полученной информации, оказывает антиамнестический эффект и сопоставимый с препаратом сравнения пираретамом.

#### *Научная и практическая значимость исследования*

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты имеют важное значение для развития экспериментальной и клинической фармакологии. Положения диссертации соответствует пунктам паспорта специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология:

п.1 « Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний»;

п.2 «Исследование зависимости «структура-активность» в различных классов химических веществ, проведение направленного синтеза и скрининга фармакологических веществ»;

п.3 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культуре клеток».

В результате комплексного экспериментального исследования Титович И.А. доказала целесообразность разработки и изучения бис{2-[(2E)-4-

гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата в качестве средства для коррекции гипоксически-ишемических повреждений, сочетающее ноотропное действие.

Высокую практическую значимость в области разработки оригинальных лекарственных препаратов для лечения гипоксически-ишемических повреждений головного мозга имеют полученные Титович И.А. данные об эффективности и безопасности бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата, а объем выполненных исследований позволяет рекомендовать проведение расширенных доклинических исследований.

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

Достоверность экспериментальных данных обеспечена применением верифицированных методов исследований, адекватных экспериментальных моделей и методов исследования, достаточным количеством лабораторных животных. Анализ данных и их обобщение приведены с применением статистических методов, соответствующих характеру полученных данных и задачам диссертационного исследования. Все выявленные закономерности, эффекты, обобщения и выводы подтверждены результатами статистического анализа.

#### *Общая оценка содержания и оформления диссертации*

Диссертация Титович И.А. оформлена в соответствии с существующими требованиями на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы, включающего 277 источника, в том числе 76 отечественных и 201 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 21 таблицей.

Во введении обосновывается актуальность диссертационного исследования, формулируются цели и основные задачи работы; описывается

предполагаемый автором подход к решению поставленных задач, характеризуется степенью новизны полученных результатов и их апробация, теоретическая и практическая значимость работы, формулируются положения, выносимые на защиту.

В разделе «Обзор литературы» представлен обзор по механизмам повреждения нейронов на фоне гипоксически-ишемических нарушений, фармакологической коррекция гипоксически-ишемического повреждения головного мозга с помощью производных аминокэтанола и сукцинатсодержащих препаратов. Приведены химические структуры и некоторые параметры эффективности и безопасности уже существующих производных аминокэтанола.

Во второй главе изложены использованные материалы и методы исследования. Титович И.А. приводит детальное описание дизайна исследования, методов и методических подходов, оборудования и расходных материалов, что позволяет сделать вывод, что эффективность разрабатываемого лекарственного средства доказывалась адекватными, современными методами *in vitro* исследований, включающие биохимические, инструментальные, аппаратные наблюдательные методы, выполненные на высокотехнологичном оборудовании с использованием высококачественных расходных материалов. Количество использованных в работе экспериментальных животных было достаточным для получения достоверных результатов. Статистическая обработка полученных данных соответствует современным требованиям.

В третьей главе представлены результаты и обсуждение изучения эффективности бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата на животных с гипоксически-ишемическими повреждениями, а также оценена его ноотропная активность. В результате исследования убедительно показано, что бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат проявляет антигипоксическую и ноотропную активность. Исследуемое соединение

способствовало увеличению жизни лабораторных животных при воздействии острой гемической и гистотоксической гипоксии. Защищал от отрицательного воздействия длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии.

В тестах «УРПИ», «Т-лабиринт» и «Экстраполяционное избавление» было доказано, что бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат способствовал сохранению и воспроизведению полученной информации, сравнимому с пирацетамом. Титович И.А. провела детальное обсуждение полученных данных, их сопоставление литературными данными, на основании чего сделан важный вывод о перспективности применения бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата при гипоксически-ишемических повреждениях, а также в качестве эффективного ноотропного средства..

Выводы, сформулированные автором по результатам проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту, соответствуют целям и задачам работы. Объем проведенных исследований и их дизайн полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким сектором лабораторных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной, – весьма убедительными, а сформулированные по результатам выводы – аргументированными.

*Полнота публикаций результатов диссертационного исследования*

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение

№2588365 «Нейропротекторное средство на основе бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия}бутандиоата».

*Соответствие автореферата основному содержанию диссертации*

Автореферат полностью отражает основные положения и результаты диссертационного исследования, оформлен в соответствии с ГОСТом, замечаний по автореферату нет.

*Рекомендации по использованию полученных результатов*

Результаты данного исследования могут быть использованы в программе преподавания фармакологии в медицинских и фармацевтических ВУЗах, а также при разработке готовых лекарственных форм нейропротекторного препарата на основе бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия}бутандиоата.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных, которые не носят принципиального характера и не умаляет общего положительного мнения о диссертации.

В плане научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Как автор аргументирует выбор препаратов сравнения и их доз?
2. Как объяснить, что в условиях длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии увеличивается уровень каталазы в супернатанте головного мозга?

Обсуждение диссертационной работы состоялось на заседании Ученого совета ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Протокол № 6 от 08.11.2018 г.) под председательством научного руководителя ФГБУН НЦБМТ ФМБА России член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Н.Н.Каркищенко. В процессе обсуждения были отмечены научная новизна и значимость работы, выбранные методики исследований, аргументированность выводов и предложений, сформулированы вопросы к автору работы.



### *Заключение*

Диссертация Титович Ирины Александровны на тему «Антигипоксическая и ноотропная активность янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заместитель директора по научной работе  
кандидат медицинских наук, доцент

М.Т.Гасанов

Начальник научно-организационного отдела  
ФГБУН НЦБМТ ФМБА России  
доктор биологических наук

Г.Д. Капанадзе