

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.030.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело № _____
Решение диссертационного совета от 11.12.2018 № ___

О присуждении Титович Ирине Александровне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Антигипоксическая и ноотропная активность янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола» по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология принята к защите 11.10.2018 г. (протокол заседания № 5) диссертационным советом Д 208.030.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д.1., Приказ Рособнадзора № 2296 - 576 от 10.09.2010 г., №835/нк от 23.07.2015 г.).

Соискатель – Титович Ирина Александровна, 1992 года рождения.

В 2014 году соискатель окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по программе специалитета по специальности 060108 фармация с присвоением квалификации «Специалист», диплом о высшем образовании № 107805 0041050 от 27 июня 2014г. В 2017 г. Титович Ирина Александровна освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 30.06.01 – фундаментальная медицина в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-

фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель – исследователь», форма обучения: очная, направленность образовательной программы: фармакология, клиническая фармакология. Диплом об окончании аспирантуры № 107824 2682643 от 5 июля 2017 г.

С августа 2017 года по настоящее время Титович И.А. работает в должности младшего научного сотрудника Центра экспериментальной фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России).

Диссертация «Антигипоксическая и ноотропная активность янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола» выполнена на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Научный руководитель – кандидат фармацевтических наук, Болотова Вера Цезаревна, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- **Звартау Эдвин Эдуардович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Института фармакологии имени А.В. Вальдмана;

- **Зарубина Ирина Викторовна**, доктор биологических наук, профессор, старший преподаватель кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения

высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России), в своем положительном отзыве, подписанном заместителем директора по научной работе, кандидатом медицинских наук М.Т. Гасановым и начальником научно-организационного отдела ФГБУН НЦБМТ ФМБА России доктором биологических наук Г.Д. Капанадзе, указала, что работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром лабораторных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Сформулированную цель исследования следует считать достигнутой, полученные результаты и выводы, обладающие научной новизной, весьма убедительными и аргументированными.

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-диэтилэтанамина} бутандиоата.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных, которые не носят принципиального характера и не умаляют 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.).

Соискатель имеет 14 опубликованных работ по теме диссертации, в которых представлены результаты исследования. В рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы. Получен патент. Основные работы по теме диссертации:

1. **Титович И. А.,** Болотова В. Ц. Экспериментальное изучение антигипоксической активности нового производного аминокэтанола // Биомедицина. – 2016. – №2. – С. 77-83.

2. **Титович И.А.,** Сысоев Ю.И., Болотова В.Ц., Оковитый С.В. Нейротропная активность нового производного аминокэтанола в условиях экспериментальной ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80. – №5. – С. 3-6.

3. **Титович И.А.,** Радько С.В., Лисицкий Д.С., Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Бельская А.В., Михайлова М.В., Сысоев Ю.И. Изучение влияния производного аминокэтанола на когнитивные функции лабораторных животных // Биомедицина. – 2017. – №3. – С. 102-110.

Патент

4. Нейропротекторное средство на основе бис-{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанамина}бутандионат: пат. № 2588365 Рос. Федерация: А61К 31/22 А61К 31/194, А61Р 25/00 /Оковитый С.В., Болотова В.Ц., Шустов Е.Б., **Титович И.А.** заявители и патентообладатели ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России - 2015118789/15, заявл. 19.05.2015, опубл.: 27.06.2016, Бюл. № 18. - 2 с.

В работах представлены данные антигипоксической и ноотропной активности бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанамина} бутандиоата. Авторский вклад соискателя состоял в выполнении экспериментальных исследований, статистической обработке и анализе полученных результатов, подготовке публикаций к печати.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Зарубиной И.В. – официального оппонента, доктора биологических наук, профессора, старшего преподавателя кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Отзыв положительный содержит вопросы и замечания:

1. Во второй главе при описании методов оценки антигипоксической активности препаратов (с. 59 текста диссертации) автор указывает, что использовал два подхода: первый при однократном введении во внимание принимались средние групповые показатели индивидуальной гипоксической устойчивости, второй подход использовался при курсовом введении препаратов после моделирования ишемии головного мозга и учитывалось изменение долей животных с различной устойчивостью к гипоксии. С такой оценкой антигипоксической активности препаратов следует согласиться, поскольку она согласуется с требованием Методических рекомендаций по «Биомедицинскому (доклиническому) изучению антигипоксической активности лекарственных средств» ФМБА России 2017 г. Хочется услышать мнение автора, как изменялось соотношение этих групп животных в популяционной структуре устойчивости и почему в таблицах приведены лишь средние групповые показатели?

2. Автор постулируется, что одним из возможных механизмов действия изучаемой янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола может быть взаимодействие с SUCNR1 рецепторами. Почему в качестве препарата сравнения был использован амтизол, а не амтизол-сукцинат?

3. При острой гипоксии все препараты вводили за 40 мин до начала эксперимента. Чем автор объясняет введение препаратов за 10 мин до моделирования длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии?

4. Во всех известных экспериментальных и клинических исследованиях амтизол применялся лишь парентерально в связи с невысокой

его эффективностью при введении рег ос. Почему был выбран внутрижелудочный путь введения амтизола и других препаратов?

5. Чем, по мнению автора, на фоне действия изучаемого препарата ФДЭС при хроническом гипоксическом стрессе, для которого характерна активация анаэробных гликолитических процессов, вызвано повышение уровня глюкозы и одновременное снижение содержания лактата?

Все приведенные вопросы не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Зваргау Э. Э. - официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Института фармакологии имени А.В. Вальдмана. Отзыв положительный, содержит замечания:

1. «...при внимательном прочтении текста диссертации выявлено незначительное число стилистических погрешностей: непривычные термины: «фосфорилируюясь» (стр.33, строка 13 внизу), «... содержание кислорода ... устанавливалась и регулировалась...» (стр. 61, строка 10 сверху). Изредка попадаются ошибки, например, слово «поглащение» стр. 72, строка 12 снизу, словосочетание «достроенные отличия» в сноске к таблицам 7 и 20.

2. Современные специалисты в области биомедицинской статистики настаивают на том, что правильнее употреблять выражение «значимые» отличия, а не «статистические достоверные» отличия;

3. В таблицах и рисунках для исчерпывающей характеристики суммированного в них материала желательно указывать количество животных в каждой группе, показатели вариабельности данных (стандартные ошибки, стандартные отклонения) и статистический критерий, который указывает на значимость отличий, а не просто значение «Р». При анализе

дозо-зависимости напрашивается необходимость использования методов дисперсионного анализа;

4. Следовало бы изменить акценты на разделах «Положения, выносимые на защиту» и «Выводы». В существующей редакции они, по сути, повторяют друг друга, хотя смысловое значение этих разделов различно.

Волчегорского И.А. – доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заведующего кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

Воронкова А.В. – доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

Веселовой О.Ф. – кандидата медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

Тюренкова И.Н. – доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заслуженного работника высшей школы Российской Федерации, заведующего кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Отзыв положительный, вопросов и замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их компетентности, известными научными исследованиями и публикационной активностью в области фармакологии и клинической фармакологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана модель длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии для оценки потенциальных нейропротекторных препаратов;

предложено новое производное аминокэтанола бис {2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат с антигипоксическим и ноотропным действием;

доказана перспективность дальнейшего изучения производных аминокэтанола при гипоксически-ишемических повреждениях;

введены критерии оценки хронической интермиттирующей нормобарической гипоксии;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана антигипоксическая и ноотропная активность бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата.

Применительно к проблематике диссертационного исследования результативно использованы экспериментальные модели острой гемической, гистотоксической, нормобарической гипоксии, интермиттирующей нормобарической гипоксии, перманентной перевязки общих сонных артерий;

изложены аргументы, подтверждающие наличие антигипоксической и ноотропной активности бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата;

раскрыты особенности фармакологического действия бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата при гипоксически-ишемических повреждениях;

изучена фармакологическая активность бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата на фоне острой гипоксии, длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии, перманентной перевязки общих сонных артерий, скополаминовой амнезии;

проведена модернизация традиционного подхода по изучению и оценке антигипоксической активности новых фармакологических средств.

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

разработано и внедрено нейропротекторное средство на основе бис-{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия}бутандионата, что подтверждается патентом № 2588365 от 27.06.2016 г.;

определены перспективы практического использования фумарового эфира диэтиламиноэтанола в медицинской практике в рамках восстановительной неврологии, в учебном процессе на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России при изучении тем: «Антигипоксанты и антиоксиданты», «Средства, возбуждающие ЦНС», «Психостимуляторы, антидепрессанты, ноотропы, analeптики» для студентов 3 и 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России и на кафедре фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» в курсе лекций и практических занятий по фармакологии для студентов по специальности 33.05.01 Фармация;

создана методика оценки хронического гипоксического стресса;

представлены результаты оценки антигипоксической и ноотропной активности изучаемого соединения и научно-практические рекомендации по моделированию хронического гипоксического стресса на модели длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии, которая может быть использована в экспериментальной фармакологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: результаты получены на сертифицированном оборудовании, на достаточном количестве экспериментальных животных, при использовании современных методов исследования (фармакологических, биохимических, статистических), показана воспроизводимость положительного эффекта исследуемого соединения при гипоксически-ишемических повреждениях мозга;

теория построена на изучении современных знаний о нарушениях при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга и согласуется с опубликованными данными отечественных и зарубежных авторов;

идея выполненного научного исследования базируется на анализе научной литературы о способах и методах коррекции ишемических поражений головного мозга;

использованы полученные ранее результаты по экспериментальной терапии гипоксии различного генеза препаратами с антигипоксическим и ноотропным механизмом действия;

установлено качественное совпадение отдельных результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и статистической обработки экспериментальных данных.

Личный вклад автора состоит в формулировке цели и задач исследования, разработке дизайна эксперимента, изучении и анализе научной литературы, выполнении экспериментальных исследований по оценке антигипоксической и ноотропной активности янтарной соли фумарового

эффира диэтиламиноэтанола с применением различных методик. Автором проведена статистическая обработка и интерпретация полученных экспериментальных данных, оформление публикаций и диссертации.

На заседании 11.12.2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Титович Ирине Александровне учёную степень кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, (биологические науки), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 21, против 1, недействительных бюллетеней 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета




А.Н. Петров

Ученый секретарь
диссертационного совета



Л.В. Луковникова

11.12.2018 г.