



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
химико-фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А  
Санкт-Петербург, 197376  
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03  
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007  
ИНН 7813045875, КПП 781301001

02.07.2018 № 07-10/4

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**

Ректор ФГБОУ ВО СПХФУ  
Минздрава России  
профессор



И.А. Наркевич

2018 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

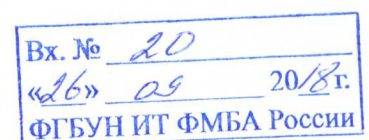
Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

В период подготовки диссертации аспирант Титович Ирина Александровна работала в должности ассистента кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

В 2014 году окончила Санкт-Петербургскую химико-фармацевтическую академию, фармацевтический факультет по специальности 060108 «Фармация»; в 2015 окончила интернатуру в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Управление и экономика фармации».



В 2017 году окончила аспирантуру в Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии по направленности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, была присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель исследователь».

Справка об обучении №12-63 была выдана 19 сентября 2017 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме поиска новых способов фармакологической защиты мозга при гипоксии и ишемии в ряду производных диэтиламиноэтанола.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Доля автора в получении и накоплении результатов составляет 85-90%, в статистической обработке и анализе материалов – 100%. Автором проведен сбор и анализ научной литературы по вопросам механизмов повреждения нейронов на фоне гипоксически-ишемических нарушений и фармакологической коррекции гипоксически-ишемических повреждений головного мозга, сформулированы цель и задачи исследования, определены объекты и объем работы, проведен поиск и освоение методов исследования и их обоснование для решения поставленных задач. Осуществлены основные эксперименты по изучению антигипоксической и ноотропной активности янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола, выполнено формирование базы данных и обработка полученных результатов, проведено их обобщение и обсуждение, внедрение в практику. Автор самостоятельно

произвел оформление диссертации, подготовил публикации по теме диссертации.

Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, обоснованы фактическим материалом, полученным при проведении экспериментальных исследований.

Результаты исследований базируются на репрезентативных наблюдениях, адекватных методических подходах, интерпретированы с учетом данных отечественной и зарубежной литературы, являются статистически значимыми, что обеспечивает объективность сформулированных положений, выводов, рекомендаций.

### **Научная новизна проведенных исследований**

Научная новизна результатов исследования заключается в следующем: впервые оценена активность бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата (ФДЭС) 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, превосходящим таковое у препаратов 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, 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 ФДЭС при длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии. Впервые 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. Впервые показано, что ФДЭС способствовал снижению смертности, улучшению ориентировочно-исследовательского поведения, уменьшению нарушения координации движений. Впервые доказано, что бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат способствует сохранению и воспроизведению полученной информации, оказывает антиамнестический эффект, сопоставимый с препаратом сравнения пирацетамом.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные Ириной Александровной данные открывают новые способы фармакологической защиты головного мозга при гипоксии и ишемии. Модель длительной интермиттирующей нормобарической гипоксии (ДИНГ) может быть использована в экспериментальной фармакологии для моделирования хронического гипоксического стресса.

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ при изучении тем: «Актигипоксанты и антиоксиданты» и «Средства, возбуждающие ЦНС. Психостимуляторы, антидепрессанты, ноотропы, аналептики» для студентов 3 и 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 20.11.2017). Экспериментальное обоснование антигипоксической и ноотропной активности янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола было внедрено на кафедре фармации в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» в курс лекций и практических занятий

по фармакологии для студентов по специальности 33.05.01 Фармация (акт внедрения от 10.02.2018).

Получен патент на изобретение №2588365 «Нейропротекторное средство на основе бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия}бутандиоата». Результаты диссертационного исследования могут быть использованы для проведения расширенных доклинических исследований бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности определяется достаточным количеством использованных животных, формированием групп сравнения и контроля, разнообразными адекватными методами исследования, достаточными сроками исследования и корректными методами статистической обработки.

#### **Полнота изложение материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основные положения исследования доложены и обсуждены на всероссийских конференциях. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент № 2588365.

#### **Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ:**

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 аминоэтанола на когнитивные функции лабораторных животных // Биомедицина. – 2017. – №3. – С. 102-110.

4. Нейропротекторное средство на основе бис-{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилатанаминия}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.

### Соответствие научной специальности

Диссертационная работа Титович И.А. «Антигипоксическая и ноотропная активность янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола» посвящена актуальным проблемам фармакологии, клинической фармакологии, выполнена на репрезентативном объеме современных исследований, полностью соответствует специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация «Антигипоксическая и ноотропная активность янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола» Титович Ирины Александровны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на заседании ученого совета ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Присутствовало на заседании 33 чел. Результаты голосования: «за» - 33 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 8 от «22» мая 2018 г.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СПХФУ,  
кандидат фармацевтических наук  
«22» мая 2018 г.



Н.Г. Золотарёва