

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.01
(Д 001.024.01) НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОРИГИНАЛЬНЫХ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ
БИМЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25 января 2024 года № 01

О присуждении **Литвиновой Светлане Александровне**, гражданке РФ, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Разработка оригинальных противоэпилептических средств, сочетающих противосудорожные свойства с нейропротективным, прокогнитивным и анксиолитическим эффектами» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 20 октября 2023 г., протокол № 12 диссертационным советом 24.1.183.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», 125315 Москва, ул. Балтийская, 8, приказ Минобрнауки РФ № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель **Литвинова Светлана Александровна**, 04.04.1978 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Исследование ноотропной и нейропротективной активности веществ, воздействующих на глутаматергическую систему» защитила в 2009 году в диссертационном совете Д 001.24.01 на базе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Соискатель работает в должности ведущего научного сотрудника, заведующей лабораторией фармакологии неврологических заболеваний отдела нейрпсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (с 15.12.2023), до 14.12.2023 – ведущего научного сотрудника лаборатории

психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».

Научный консультант – Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», главный научный сотрудник, заведующая отделом нейropsихофармакологии (с 15.12.2023), до 14.12.2023 ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», заведующая лабораторией психофармакологии.

Официальные оппоненты:

Яснецов Виктор Владимирович, доктор медицинских наук, ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии, ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией; отдел космической радиобиологии и фармакологии, заместитель заведующего отделом;

Кирова Юлия Игоревна, доктор биологических наук, ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», отдел общей патологии, лаборатория общей патологии нервной системы, главный научный сотрудник;

Лебедева Анна Валерьяновна, доктор медицинских наук, Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор кафедры

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», в своем положительном заключении, подписанном Покровским Михаилом Владимировичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, директором НИИ

фармакологии живых систем, указала, что Диссертация Литвиновой Светланы Александровны «Разработка оригинальных противоэпилептических средств, сочетающих противосудорожные свойства с нейропротективным, прокогнитивным и анксиолитическим эффектами» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области фармакологии, клинической фармакологии, неврологии и медицины в целом - обоснована разработка новых отечественных препаратов для лечения пациентов с различными типами судорог в сочетании с тревожными и когнитивными расстройствами, постинсультными изменениями. Диссертационная работа полностью отвечает критериям докторской диссертации, определенным «Положением о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (п.п.9-11 и 13-14), а Светлана Александровна Литвинова заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

По результатам диссертации опубликовано 62 научных работы, из них 31 статья в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (из них 27 – в индексируемых в международных базах изданиях), получены 3 патента, 10 статей в журналах, входящих в РИНЦ, 18 тезисов в материалах российских конференций.

Статьи опубликованы в следующих журналах: 8 статей в журнале «Экспериментальная и клиническая фармакология», общим объемом 43 стр.; 6 статей в «Химико-фармацевтическом журнале», общим объемом 52 стр.; «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» – 2 статьи, 20 стр.; «Нейрохимия» - 1 статья, 5 стр.; «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» - 1 статья, 7 стр.; в журнале «Neurochemical Journal» - 3 статьи, общим объемом 21 стр.; «Medicinal Chemistry Research» - 2 статьи, 19 стр.; по

одной статье опубликованы в журналах «European journal of pharmacology», «Epilepsy Research», «Biomedicines», «Front. Mol. Neurosci.» (16 стр.).

В статьях представлены собственные результаты экспериментальных исследований и анализ результатов исследований, выполненных при непосредственном участии автора.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Влияние производного ряда о-(2-г-оксим 4-бензоил) пиридинов ГИЖ-298 и топирамата на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс: нейрохимическое изучение / Писклова М.В., **Литвинова С.А.**, Воронина Т.А., Жмуренко Л.А., Гайдуков И.О., Наркевич В.Б., Кудрин В.С. // Нейрохимия. – 2017. – Т. 34, № 3. – С. 1–5.
2. Сравнение противосудорожных и мнемотропных свойств новых производных 4-фенилпирролидона, леветирацетама и пирацетама / Ковалев И.Г., Воронина Т.А., **Литвинова С.А.**, Жмуренко Л.А., Мокров Г.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 6. – С.13-18.
3. Синтез и противосудорожная активность оксимов 3- и 4-бензоилпиридинов / Жмуренко Л.А., Воронина Т.А., **Литвинова С.А.**, Неробкова Л.Н., Гайдуков И.О., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, №12. – С. 116-125.
4. Сравнение эффектов и электрофизиологических механизмов действия вальпроевой кислоты и леветирацетама на экспериментальной модели очаговой эпилепсии. / Литвинова С.А., Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Гайдуков И.О., Неробкова Л.Н., Кутепова И.С., Авакян Г.Н. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Том 12, № 3. – С.45-52.
5. Исследование противосудорожных и противогипоксических свойств гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина / Литвинова С.А., Воронина Т.А., Кутепова И.С., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 3. – С. 3-6.
6. Особенности действия леветинола на развитие судорожной активности у крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией / Литвинова С.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Кутепова И.С., Авакян Г.Г., Авакян Г.Н. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 52-62.

7. Синтез и противосудорожная активность производных оксимов 3- и 4-бензоилпиридинов / Жмуренко Л.А., Воронина Т.А., **Литвинова С.А.**, Неробкова Л.Н., Гайдуков И.О., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 1. – С. 19-28.
8. Возможности фармакологической коррекции нарушений, возникающих при ишемии мозга и пароксизмальных состояниях. Производные дибензофурана / Воронина Т.А., **Литвинова С.А.** // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17., №1. С. 65-70.
9. Levetiracetam effect and electrophysiological mechanism of action in rats with cobalt-induced chronic epilepsy/ Litvinova S, Voronina T, Nerobkova L, Kutepova I, Avakyan G, and Avakyan G. // European journal of pharmacology. – 2019. – 5:854. – P. 380-386.
10. A Study of the Effect of Derivative of Oximes Pyridine (GIZh-298) on the Contents of Monoamines and Their Metabolites in the Rat Brain during Seizures Induced by Maximal Electroshock / Litvinova S. A., Narkevich B. V., Gaidukov I. O., Kudrin V. S., and Voronina T. A. // Neurochemical Journal. – 2019. – Vol. 13, No. 3. – P. 268-273.
11. Противоишемические и цереброваскулярные свойства производного оксима дибензофурана ГИЖ-272 / Литвинова С.А., Кутепова И.С., Курза Е.В., Кондратова М.Д., Воронина Т.А., Ганьшина Т.С., Жмуренко Л.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. - № 6. – С. 3-7.
12. Влияние лаксамида на эпилептиформную активность и динамику структурно-функциональных связей эпилептической системы крыс с хронической фокальной эпилепсией / Литвинова С.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Гладышева Н.А. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т11. – №1. – С. 37-46.
13. Синтез и противосудорожная активность N-замещенных 4-амино-3-нитрокумаринов / Мокров Г.В., Савельев В.Л., Воронина Т.А., **Литвинова С.А.**, Ковалев И.Г., Неробкова Л.Н., Дмитриенко А.О., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. - Т.53, № 2. – С. 25-31.
14. Синтез и противосудорожная активность 4-амино-3-нитро-1-тиокумаринов и 4-амино-3-нитрохинолин-2-онов / Мокров Г.В., Воронина Т.А., **Литвинова С.А.**, Ковалев И.Г., Неробкова Л.Н., Дурнев А.Д., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 3. – С. 3-9.

15. Синтез, противосудорожная, антигипоксическая и противоишемическая активность производных оксима дибензофуранона / Жмуренко Л.А., **Литвинова С.А.**, Кутепова И.С., Неробкова Л.Н., Мокров Г.В., Ребеко А.Г., Воронина Т.А., Гудашева Т.А. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 11. – С. 9-16.
16. Синтез, противосудорожная и ноотропная активность производных 4-фенилпирролидона / Жмуренко Л.А., **Литвинова С.А.**, Мокров Г.В., Ковалев И.Г., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Гудашева Т.А. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 5. – С. 20-27.
17. Design, synthesis, and anticonvulsant evaluation of 4-GABA-3-nitrocoumarines, 1-thiocoumarines, quinolone-2-ones, and their derivatives / G. Mokrov, **S. Litvinova**, T. A. Voronina, L. N. Nerobkova, T. A., I. S. Kutepova, I. Kovalev, T.A. Gudasheva. // Medicinal Chemistry Research. – 2019. – V. 28 (11). – P. 1901–1911.
18. Противосудорожная активность производных дибензофурана в эксперименте. / Кутепова И.С., **Литвинова С.А.**, Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Мокров Г.В., Жмуренко Л.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82, № 8. – С. 3-8.
19. Anticonvulsant activity of new 3- and 4-benzoilpyridines oxime derivatives in comparison with valproic acid / Gaydukov I.O., Voronina T. A, **Litvinova S. A.**, Kutepova I. S. // Medicinal Chemistry Research. – 2020. – V. 29 (4). – P. 783-792.
20. Синтез аминоалкильных производных оксима дибензофуранона, обладающих противосудорожной активностью / Жмуренко Л.А., **Литвинова С.А.**, Мокров Г.В., Ивашова Д.М., Ребеко А.Г., Воронина Т.А., Гудашева Т.А. // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Том 54, № 10. – С. 15-20.
21. Исследование нового производного оксима дибензофурана ГИЖ-272 на моделях очаговой эпилепсии и интрацеребральной посттравматической гематомы / Кутепова, И. С., **Литвинова, С. А.**, Воронина, Т. А., Жмуренко, Л. А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – 83(9). – С.3-8.
22. Levetiracetam effect on behavioral and electrophysiological parameters in rat model of global brain ischemia / Litvinova S. A., Kutepova, I. S., Voronina, T. A., & Petrunina, A. A. // Epilepsy Research. – 2020. – Т. 167. – С. 106466.

23. Transcriptome of the Krushinsky-Molodkina Audiogenic Rat Strain and Identification of Possible Audiogenic Epilepsy-Associated Genes / L.N. Chuvakova, S.Yu Funikov, A.P. Rezykh, A.I. Davletshin, M.B. Evgen'ev, **S.A. Litvinova**, I.B. Fedotova, I.I. Poletaeva and D.G. Garbuz. // *Front. Mol. Neurosci.* – 2021. – Vol.14. – P. 1-16.
24. Особенности спектра противосудорожной активности соединения ГИЖ-332 (производное дибензофуранона) в зависимости от локализации доминантного очага / Кутепова И.С., **Литвинова С.А.**, Воронина Т.А., Яковлева А.А., Гладышева Н.А. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2021. – Т. 84. № 10. – С. 3-9.
25. ERK1/2 kinases and dopamine D2 receptors participate in the anticonvulsant effects of a new derivative of benzoylpyridine oxime and valproic acid / S.A. Litvinova, T.A. Voronina, E.A. Kondrakhin, I.O. Gaydukov, A.I. Davletshin, E.V. Vasileva, G.I. Kovalev, D.G. Garbuz // *European Journal of Pharmacology.* – 2021. – Vol.903. – P. 174150.
26. Влияние максимального электрошока и противосудорожных препаратов на концентрацию продуктов перекисного окисления липидов в эксперименте на мышах / Гайдуков И.О., **Литвинова С.А.**, Золотов Н.Н., Котельникова С.О., Воронина Т.А. // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* – 2022. – № 2. – С. 11-16.
27. Влияние нового производного оксима 4-бензоилпиридина – ГИЖ-298 и вальпроевой кислоты на тревожное и депрессивноподобное состояния, когнитивные функции в эксперименте / Гайдуков И.О., **Литвинова С.А.**, Воронина Т.А., Гладышева Н.А., Волкова А.В. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2022. – Т.85, №7. – С. 8-12.
28. Изучение потенцирования эффектов вальпроевой кислоты и карбамазепина фенозановой кислотой с анализом нейрохимических показателей / Яковлева А.А., **Литвинова С.А.**, Воронина Т.А., Ивашова Д.М., Касабов К.А., Гущина Е.Е., Морозов С.В., Кудрин В.С. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022. – Т. 85. № 12. – С. 31-37.
29. Rodent Models of audiogenic epilepsy: genetic aspects, advantages, current problems and perspectives / Garbuz D.G., Davletshin A.A., **Litvinova S.A.**, Fedotova I.B., Surina N.M., Poletaeva I.I. // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, N 11. – 2934.
30. Participation of Brain Receptors in the Mechanism of Anticonvulsant Action of the New 4-Benzoylpyridine Oxime Derivative GIZH-298 / **Litvinova S.**

A., Kondrakhin E. V., Voronina T. A., Vasil'eva E. V., and Kovalev G. I. // Neurochemical Journal. – 2023. – Vol. 17, No. 1. – P.75-83.

31. The Role of Brain Monoamines in the Formation of Audiogenic Myoclonic Seizures in Krushinsky–Molodkina Rats / Litvinova S. A., Voronina T. A., Kudrin V. S., Narkevich V. B., Surina N. M., Poletaeva I. I., and Fedotova I. B. // Neurochemical Journal. – 2023. – Vol. 17, No. 1, – P. 84–90.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы

- *на диссертацию*: заключение организации, где выполнена работа ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»: заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», замечаний не содержит;

- *на автореферат* из ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России от зав. каф. фармакологии д.м.н. проф. Зиганшина А.У.; из ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России от д.м.н., проф. Волчегорского И.А.; из ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» от зав. отделом нейрофармакологии имени С.В. Аничкова д.м.н., проф. Шабанова П.Д. и зав. лабораторией общей фармакологии д.б.н., проф. Лебедева А.А.; из ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России от профессора каф. фармакологии д.м.н. проф. Венгеровского А.И.; из ООО НИЦ «Парк активных молекул» от руководителя службы доклинических и клинических исследований д.б.н. Еримбетова К.Т.

В отзывах отмечается актуальность и новизна исследования, высокий методический уровень работы, практическая значимость; все отзывы положительные, критических замечаний нет. Отзывы содержат заключение о соответствии работы критериям докторской диссертации; указывается, что автор диссертации достоин присуждения ученой степени доктора

биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается профилем выполненной диссертационной работы:

Яснецов В.В. – ведущий фармаколог, специалист в области экспериментальной нейропсихофармакологии. Его работы включают исследования антиамнестической, антигипоксической, нейропротекторной активности новых соединений. Работы Кировой Ю.И. посвящены изучению патогенетических подходов к коррекции нарушений головного мозга при ишемии и гипоксии. Лебедева А.В. – невролог, специалист в области диагностики и лечения судорожных состояний, эпилепсии.

В работе Литвиновой С.А. выявлены новые высокоэффективные соединения в трех рядах химических соединений - производных 4-фенилпирролидона, оксимов 4-бензоилпиридина и дибензофурана(нона). Установлены особенности их спектров противосудорожного действия, психотропной активности и структурные мишени воздействия. Определены перспективы их дальнейшей разработки внедрения для индивидуальной фармакотерапии с учетом особенностей эпилептической системы пациента, воздействия на структуры мозга, генерирующие ЭпА, а также на сопутствующие коморбидные заболевания.

Ведущая организация – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Профилю работы Литвиновой С.А. соответствуют исследования кафедры фармакологии и клинической фармакологии и НИИ фармакологии живых систем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана методология фармакологического скрининга для поиска соединений, сочетающих противосудорожную активность с ноотропным, противогипоксическим, нейропротективным и психотропными эффектами,

позволившая выявить в трех химических рядах наиболее перспективные для дальнейшей разработки оригинальные соединения;

выявлены производные 4-фенилпирролидона (ГИЖ-290), оксимов 4-бензоилпиридина (ГИЖ-298) и дибензофурана(нона) (ГИЖ-272) – потенциальные средства для лечения различных форм эпилепсии и пароксизмальных состояний;

доказана перспективность и целесообразность дальнейшего расширенного доклинического изучения ГИЖ-298 - в качестве средства лечения очаговой (фокальной) эпилепсии, эпилептического статуса, в том числе рефрактерного; ГИЖ-290 - в качестве средства лечения парциальных судорог, ювенильной миоклонической эпилепсии с нарушением когнитивных функций; ГИЖ-272 для лечения постинсультной эпилепсии, пост-травматической эпилепсии, пост-инсультных и пост-судорожных когнитивных нарушений;

определены особенности спектров противосудорожной активности новых соединений ГИЖ-298, ГИЖ-290 и ГИЖ-272 в условиях различных судорожных и пароксизмальных состояний, структурные мозговые «мишени» воздействия соединений и вовлеченность ГАМКВ-рецепторов в механизм противосудорожного действия ГИЖ-290, ГАМКА-рецепторов в противосудорожный эффект леветирацетама и D2-рецепторов в противосудорожный эффект ГИЖ-298.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что ГИЖ-290, как и структурный аналог леветирацетам, уменьшает число разрядов и их длительность преимущественно в гиппокампе у крыс с развитой эпилептической системой (на 2 стадии формирования) и проявляет ноотропные свойства; ГИЖ-298 более выражено, чем вальпроевая кислота, ингибирует судорожные разряды во всех структурах мозга на всех стадиях формирования эпилептической системы с преимущественным влиянием на кору, гиппокамп и гипоталамус, устраняет проявления эпилептического статуса и оказывает анксиолитический эффект; ГИЖ-272 оказывает выраженный противосудорожный эффект на 1 стадии

развития эпилептической системы, уменьшая число и длительность разрядов в гиппокампе и гипоталамусе. В моделях церебральных повреждений ГИЖ-272 сочетает противосудорожные и нейропротективные свойства, устраняет неврологические и когнитивные дефициты, повышает выживаемость животных и устраняет раннюю постишемическую пароксизмальную активность на протяжении 7 суток ишемии во всех исследуемых структурах мозга с наибольшей выраженностью эффекта в гипоталамусе и гиппокампе.

Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс поведенческих методик, моделей различных судорожных и пароксизмальных состояний, моделей хронической эпилепсии, в том числе линия крыс Крушинского-Молодкиной с генетически детерминированной эпилепсией, модель пароксизмального постишемического состояния, а также тесты для выявления нейрнопсихотропной активности новых соединений; использован метод электроэнцефалографии (ЭЭГ), позволяющий оценить ЭЭГ-корреляты приступов и выявить структурные мозговые «мишени» воздействия соединений, а также молекулярно-биологические методы (вестерн-блот анализ, нейрорецепторный (радиолигандный метод) и нейромедиаторный (ВЭЖХ/ЭД) анализ) для оценки компонентов механизма действия соединений;

изложены доказательства, что ингибирование функциональной активности ERK1/2 киназ и восстановление функциональной активности D2 рецепторов могут быть мишенями при поиске новых противозэпилептических препаратов;

раскрыты ЭЭГ маркеры нейрональной дисфункции при ишемии мозга и установлена динамика появления пароксизмальной активности в постишемическом периоде;

изучена эпилептогенная роль чрезмерной функциональной активности сигнального MAP-зависимого киназного пути (ERK1/2 киназы) стриатума и

дефицита D2 рецепторов в стриатуме в реализации судорог, вызванных максимальным электрошоком; установлены компоненты механизма реализации противосудорожного действия ГИЖ-298, основанные на способности снижать чрезмерно-активированную функциональную активность дофаминергической системы и активность ERK1/2 киназ, увеличивать плотность D2-рецепторов в стриатуме и увеличивать уровни тормозных аминокислот (ГАМК, таурин, глицин) в гипоталамусе;

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

разработана и внедрена в практику отдела нейрпсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» методология фармакологического скрининга для поиска соединений, сочетающих противосудорожную активность с ноотропным, противогипоксическим, нейропротективным и психотропными эффектами;

определены перспективы разработки трех новых оригинальных препаратов в качестве средств лечения эпилепсии, эпилептического статуса, постинсультной эпилепсии, а также лечения постинсультных неврологических осложнений;

определены перспективы разработки противосудорожных препаратов для индивидуальной фармакотерапии с учетом особенностей эпилептической системы пациента, возможности воздействия веществ на структуры мозга, генерирующие ЭпА, а также на коморбидные заболевания, сопутствующие эпилепсии;

представлены рекомендации по возможному практическому применению новых оригинальных соединений ГИЖ-298, ГИЖ-272 и ГИЖ-290 при различных формах эпилепсии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, обоснованы калибровки приборов, показана воспроизводимость результатов при неоднократном повторении экспериментов;

теория построена на основании многолетнего опыта изучения противосудорожных средств среди производных оксимов различных классов соединений и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на обобщении опыта отдела нейробиофармакологии и отдела химии в конструировании гетероциклических соединений с противосудорожной активностью и на анализе передового отечественного и зарубежного опыта;

использован большой экспериментальный материал с использованием адекватных методов исследования и современных методов математической статистической обработки;

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах процесса подготовки диссертационной работы. Соискатель лично разработала дизайн, протоколы и схемы экспериментов, методологию исследования, лично проводила аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме. Автор самостоятельно проводила исследования с использованием моделей по изучению противоэпилептиформной, нейропротективной, противоишемической, нейропсихотропной активностей. Лично разработан метод оценки соединений, используемых для лечения постинсультной эпилепсии. Основные научные результаты по теме исследования, обработка и интерпретация данных, подготовка публикации по диссертационной работе получены лично соискателем.

В ходе защиты критических замечаний не было высказано. Были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые соискатель дала развернутые ответы, полностью удовлетворившие членов диссертационного совета (приведены в стенограмме).

На заседании 25 января 2024 года диссертационный совет принял решение - за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области фармакологии, клинической фармакологии – методология поиска и характеристика спектров и механизмов фармакологической активности потенциальных противоэпилептических средств, сочетающих противосудорожный нейропротективный, прокогнитивный и анксиолитический эффекты, присудить Литвиновой Светлане Александровне ученую степень доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 19 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (д.м.н. - 10, д.б.н. – 9), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета 24.1.183.01 проголосовали: за - 19, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

-
Председатель
диссертационного
совета 24.1.183.01
академик РАН


Сергей Борисович Середенин

Ученый секретарь
диссертационного
совета 24.1.183.01
профессор


Елена Артуровна Вальдман

25 января 2024 г.

