

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.183.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В. ЗАКУСОВА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 26 января 2023 года № 01

О присуждении Мирошкиной Ирине Александровне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Оценка кардиопротективных свойств фабомотизола на моделях инфаркта миокарда и алкогольной кардиомиопатии» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 24 ноября 2022 г. (протокол № 17 п.2) диссертационным советом 24.1.183.01, созданным 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 Мирошкина Ирина Александровна, дата рождения 31.10.1981.

В 2012 г. окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Фармация».

Работает в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» в должности научного сотрудника лаборатории лекарственной токсикологии с 2013 года по настоящее время.

Диссертация выполнена в отделе лекарственной токсикологии и лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».

Научный руководитель:

Крыжановский Сергей Александрович – доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заведующий лабораторией фармакологического скрининга.

Научный консультант:

Дурнев Андрей Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», заведующий отделом лекарственной токсикологии.

Обоснование назначения научного консультанта.

Под научным руководством Крыжановского С.А. в лаборатории фармакологического скрининга проводилось моделирование коронарогенной и некоронарогенной патологии миокарда, электрофизиологические исследования, анализ эффектов и молекулярных механизмов кардиопротективного действия фабомотизола. Оценка морфологических особенностей кардиопротективного действия фабомотизола и изучение генопротективного действия проводились в отделе лекарственной токсикологии при научном консультировании А.Д. Дурнева (в аттестационное дело включена выписка из протокола заседания Ученого совета ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» с обоснованием назначения научного руководителя и научного консультанта).

Официальные оппоненты:

Кошелев Владимир Борисович – доктор биологических наук, профессор, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, кафедра физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины, заведующий кафедрой;

Чурин Алексей Александрович – доктор медицинских наук, профессор РАН, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, отдел лекарственной токсикологии, заведующий отделом

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» в своем положительном заключении, подписанном Арзамасцевым Евгением Вениаминовичем, доктором медицинских наук, профессором, руководителем лаборатории лекарственной токсикологии НИИ экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова, указал, что диссертация Мирошкиной Ирины Александровны является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – характеристики особенностей и механизмов кардиопротективного действия фабомотизола на трансляционных моделях, воспроизводящих коронарогенную и некоронарогенную патологию миокарда, что представляет важное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям представленная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Мирошкина Ирина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 29 работ, включая 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 патент РФ и 13 тезисов в материалах научных конференций.

Статьи в журналах содержат основные результаты и положения диссертационного исследования. Описаны разработанные в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» трансляционные модели хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии. Представлена сравнительная характеристика кардиопротекторного действия фабомотизола и эталонного препарата триметазидина у крыс. Рассмотрены возможные механизмы кардиопротективного действия фабомотизола. Охарактеризованы генотоксикологические методы оценки уровня малых ДНК-комет и атипичных ДНК-комет. В журнале «Молекулярная медицина» опубликованы 3 статьи общим объемом 22 страницы, в журнале «Цитология» - 1 статья общим объемом 6 стр., в журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» - 3 статьи общим объемом 16 стр., в журнале «Патологическая физиология и экспериментальная терапия» - 2 статьи общим объемом 21 стр., в журнале «Физиология человека» - 2 статьи общим объемом 26 стр.

Наиболее значимые работы:

1. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Колик Л.Г., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Ионова Е.О., Сорокина А.В., **Мирошкина И.А.**, Дурнев А.Д., Середенин С.Б. О возможности использования афобазола для лечения алкогольной кардиомиопатии и профилактики сопутствующих ей осложнений // Молекулярная медицина. 2015. - № 4. -С.35-42.

2. Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б., Ионова Е.О., Столярук В.Н., Сорокина А.В., Вититнова М.Б., **Мирошкина И.А.** Доказательство валидности эхокардиографии в модельных экспериментах на мелких животных. Бюл. эксп. биол. и медицины. – 2016. - Том 161, № 3. – С. 416-420.
3. Жанатаев А.К., Анисина Е.А., Чайка З.В., **Мирошкина И.А.**, Дурнев А.Д. Феномен атипичных ДНК-комет. Цитология. 2017; 59 (3): 163-168.
4. **Мирошкина И.А.**, Ионова Е.О., Надорова А.В., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Сорокина А.В., Колик Л.Г., Дурнев А.Д., Цорин И.Б., Крыжановский С.А. Кардиопротективное действие триметазида у крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией в период абстиненции. Молекулярная медицина. 2018; 16(1): 44-50.
5. **Мирошкина И.А.**, Ионова Е.О., Сорокина А.В., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Цорин И.Б., Колик Л.Г., Крыжановский С.А., Дурнев А.Д. Сравнительное изучение кардиопротекторного действия триметазида и фабомотизола гидрохлорида у крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией в условиях абстиненции. 2018. Молекулярная медицина 2018; 16(3): 58-64.
6. Крыжановский С.А., Кожевникова Л.М., Цорин И.Б., Суханова И.Ф., Ионова Е.О., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., **Мирошкина И.А.**, Середенин С.Б. К механизму кардиопротективного действия агониста σ_1 -рецепторов анксиолитика фабомотизола гидрохлорида (афобазола). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018; 165(5): 605-609.
7. Крыжановский С.А. Цорин И.Б., Ионова Е.О., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Барчуков В.В., **Мирошкина И.А.**, Сорокина А.В., Кожевникова Л.М., Дурнев А.Д. Трансляционная модель хронической сердечной недостаточности у крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018; 62(2): 136-148.
8. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., **Мирошкина И.А.**, Кожевникова Л.М. Оценка экспрессии рецепторных и регуляторных белков в миокарде крыс в условиях трансляционной модели хронической сердечной недостаточности. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018; 62(4): 28-35.

9. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Ионова Е.О., Барчуков В.В., **Мирошкина И.А.**, Сорокина А.В., Кожевникова Л.М., Дурнев А.Д. Хроническая сердечная недостаточность: трансляционная модель // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – 167 (5): 655-660.

10. Крыжановский С.А., **Мирошкина И.А.** Роль сигма-1 рецепторов в регуляции деятельности сердца. Часть 1. Структура, локализация и функциональная активность сигма-1 рецепторов в кардиомиоцитах. Физиология человека. 2021. Т. 47. № 2. С. 101-115.

11. Крыжановский С.А., **Мирошкина И.А.**, Ионова Е.О. Роль сигма-1 рецепторов в регуляции деятельности сердца. Часть 2. Роль сигма-1 рецепторов в кардиопротекции. Физиология человека. 2021. Т. 47. № 4. С. 124-134.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

– на диссертацию: заключение организации, в которой выполнялась работа – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова», отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

– на автореферат: из ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» от д.м.н., главного научного сотрудника лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Т.В. Давыдовой; из ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» от д.б.н., зав. лабораторией физико-химической и экологической патофизиологии М.Ю. Карганова; из Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России от д.б.н., зав. лабораторией радиационной фармакологии Филимоновой М.В.; из ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина» от д.б.н., ведущего научного сотрудника лаборатории физиологии подкрепления. Башкатовой В.Г.

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 кандидатской диссертации; указывается, что автор

диссертации достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

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

Кошелев В.Б. является специалистом в области физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Он руководит исследованиями по поиску новых средств коррекции острых и хронических нарушений кровообращения на экспериментальных моделях инфаркта и инсульта.

Чурин А.А. - специалист в области экспериментальной фармакологии, лекарственной токсикологии. Возглавляемый им научный коллектив ведет исследования доклинической безопасности лекарственных средств, включая оценку общей токсичности, мутагенных свойств, морфологических изменений.

Работа Мирошкиной И.А. посвящена морфологической характеристике и оценке молекулярных и генопротекторных механизмов кардиопротективного действия фабомотизола на моделях коронарогенного и некоронарогенного повреждения миокарда.

Ведущая организация – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова». Профилю работы Мирошкиной И.А. соответствуют научные исследования лаборатории токсикологии НИИ экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная идея о возможности применения фабомотизола в качестве кардиопротекторного лекарственного средства;

получены результаты, подтверждающие кардиопротекторное действие фабомотизола на моделях коронарогенного и некоронарогенного повреждения миокарда.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

получено морфологическое подтверждение кардиопротекторного действия фабомотизола в моделях острого и хронического коронарогенного и некоронарогенного повреждения миокарда;

установлено влияние фабомотизола на экспрессию генов рецепторов и регуляторных белков в кардиомиоцитах в условиях экспериментальной патологии миокарда;

показано, что фабомотизол способствует восстановлению электрической стабильности миокарда в условиях алкогольной кардиомиопатии;

определено генопротективное действие фабомотизола на моделях инфаркта миокарда и алкогольной кардиомиопатии.

Применительно к проблематике диссертации эффективно с получением обладающих новизной результатов использованы:

трансляционные модели острого инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии у крыс, современные методологические подходы к проведению электрофизиологических, молекулярных, морфологических и генотоксикологических исследований;

Показано, что фабомотизол (15 мг/кг, в/б, ежедневно, 15 дней) уменьшает зону некроза, стимулирует ангиогенез в перинфарктной зоне, способствует сохранению структуры кардиомиоцитов и препятствует развитию патологического ремоделирования левого желудочка сердца;

выявлены морфологические особенности кардиопротективного действия фабомотизола (15 мг/кг, в/б, ежедневно, 28 дней) на моделях хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии;

показано, что фабомотизол в условиях хронической сердечной недостаточности препятствует нарушению структурной целостности кардиомиоцитов, способствует обратному ремоделированию миокарда, снижает экспрессию генов рецепторов ангиотензина и вазопрессина, регуляторных белков Ерас2, а также повышает уровень экспрессии гена сигма-1-R в кардиомиоцитах;

установлено, что фабомотизол, как и препарат сравнения триметазидин, в условиях алкогольной кардиомиопатии понижает интенсивность жировой дистрофии миокарда, способствует восстановлению структурной целостности кардиомиоцитов и уменьшает степень патологического ремоделирования сердца. Фабомотизол на модели алкогольной кардиомиопатии восстанавливает электрическую стабильность кардиомиоцитов и подавляет в них экспрессию генов инозитол-трифосфатных рецепторов 2-типа, рианодинных рецепторов 2-типа, регуляторных белков Ерас1 и Ерас2, кальмодулина;

выявлена способность фабомотизола снижать выраженность ДНК-

повреждений в кардиомиоцитах животных с экспериментальной патологией миокарда.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что экспериментальные данные выявляют ранее неизвестные свойства фабомотизола и определяют перспективу расширения показаний к его применению в клинической практике.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ: высокая степень достоверности представленных результатов подтверждена использованием современных моделей патологии миокарда, достаточным объемом экспериментального материала (образцов органов крыс для морфологических, молекулярных, электрофизиологических и генотоксикологических исследований). Лабораторное оборудование для проведения морфологических, молекулярных, электрофизиологических и генотоксикологических исследований было поверено и сертифицировано.

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе и обобщении передового отечественного и зарубежного опыта, а также на экспериментальных данных;

использованы современные методики сбора и статистической обработки исходной и полученной информации; сопоставление авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Положения и выводы обоснованы полученными результатами.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в подготовке диссертационной работы. Соискатель является основным исполнителем проведенного исследования на всех этапах: изучения литературы по теме работы, проведения экспериментальной части и анализа полученных результатов, статистической обработки, формулирования выводов. При активном участии соискателя подготовлены публикации по результатам работы.

В ходе защиты критических замечаний высказано не было. Соискателю были заданы вопросы дискуссионного характера, на которые были даны исчерпывающие ответы, полностью удовлетворившие членов совета (приведены в стенограмме).

На заседании 26 января 2023 года диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии – изучение особенностей и механизмов

кардиопротективного действия фабомотизола на трансляционных моделях, воспроизводящих коронарогенную и некоронарогенную патологию миокарда – присудить Мирошкиной Ирине Александровне ученую степень кандидата биологических наук.

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, 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

26 января 2023 г

