

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 21 сентября 2023 года № 09

О присуждении Ионовой Екатерине Олеговне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Возможности эхокардиографии при изучении эффектов фармакологических средств на ремоделирование и инотропную функцию на моделях патологии миокарда у крыс» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 27 июня 2023г. (протокол № 06) 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 ИONOBA Екатерина Олеговна, дата рождения 19.11.1974.

В 2002 г. окончила Российский Университет дружбы народов по специальности «Лечебное дело».

Работает в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, отделение ультразвуковой диагностики, заведующая отделением (с ноября 2018 г.), и в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», лаборатория фармакологического скрининга, младший научный сотрудник (0,5 ст.; с 1 декабря 2011 г. по настоящее время). Приказ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» о прикреплении для подготовки диссертации без освоения программ подготовки в аспирантуре №16-О от 22.12.2016 г. (с 26.12.2016 по 26.12.2019).

Диссертация выполнена в 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.

Официальные оппоненты:

Оковитый Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, заведующий кафедрой фармакологии;

Чомахидзе Петр Шалвович, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в своем положительном заключении, подписанном Алиевым Олегом Ибрагимовичем, доктором медицинских наук, заведующим лабораторией фармакологии кровообращения НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» указала, что диссертация Ионовой Екатерины Олеговны является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – определения возможностей метода эхокардиографии на мелких лабораторных животных при проведении острых и хронических экспериментов по оценке влияния фармакологических средств на инотропную функцию и ремоделирование сердца. 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, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор ИONOBA Екатерина Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 47 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 47, из них статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 20, в том числе 11 статей в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus (7 статей в журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», общим объемом 40 страниц; 3 статьи в журнале «Физиология человека», общим объемом 27 страниц; 6 статей в журнале «Молекулярная медицина», общим объемом 38 страниц; 3 статьи в журнале «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», общим объемом 20 страниц 1 – в журнале «Фармакокинетика и фармакодинамика»). Получено 4 патента.

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

Наиболее значимые работы:

1. Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б., **ИONOBA Е.О.**, Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Надорова А.В., Середенин С.Б. К возможности использования эхокардиографии для оценки этапов формирования алкогольной кардиомиопатии // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 1. – С. 122-128.
2. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Колик Л.Г., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., **ИONOBA 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.
3. С.А. Крыжановский, Л.Г. Колик, И.Б. Цорин, **Е.О. ИONOBA**, В.Н. Столярук, А.В. Сорокина, М.Б. Вититнова, И.А. Мирошкина Доказательство валидности эхокардиографии в модельных экспериментах на мелких животных



// Бюл. эксп. биол. и медицины. – 2016. – Том 161, № 3. – С. 416-420.

4. Крыжановский С.А., **Ионова Е.О.**, Столярук В.Н., Цорин И.Б., Вититнова М.Б. О механизме ремоделирования миокарда в острейшую фазу экспериментального инфаркта миокарда // Молекулярная медицина. – 2016. – Т.14, №1. – С.31-38.
5. Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., **Ионова Е.О.**, Сорокина А.В., Дурнев А.Д. Алкогольная кардиомиопатия: Трансляционная модель // Бюл. эксп. биол. и медицины. – 2017. – Т. 163, № 5. – С. 582-586.
6. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Столярук В.Н., Ионова Е.О., Вититнова М.Б. Отдаленные результаты экспериментальной терапии афобазолом у крыс, перенесших острый инфаркт миокарда // Бюл. эксп. биол. и медицины. – 2017. – Т. 163, № 2. – С.140-155.
7. 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  $\sigma_1$ -рецепторов анксиолитика фабомотизола гидрохлорида (афобазола) // Бюл. эксп. биол. и медицины. – 2018. – Т. 165, № 5. – С. 605–609.
8. 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. – Т. 16, № 1. – С. 44-50.
9. 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 кардиопротективного действия триметазида и фабомотизола гидрохлорида у крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией в условиях абстиненции // Молекулярная медицина. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 58–64.
10. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., **Ионова Е.О.**, Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Барчуков В.Г., 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. – Т.62, №2. – С. 129–135.
11. Крыжановский С.А., **Ионова Е.О.**, Столярук В.Н., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Гудашева Т.А. Изучение кардиопротективных эффектов ингибитора металлопротеиназ 1-(4-(4-хлорбензоил)амино)фенил}сульфонил-L-пролина на модели острого инфаркта миокарда // Бюллетень эксп. биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 11. – С. 582-587.
12. 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 // Бюл. эксп. биол. и медицины. – 2019. – Т. 167, № 5. – С. 655-660.
13. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Столярук В.Н., Вититнова М.Б.,



**Ионова Е.О., Барчуков В.В., Кожевникова Л.М., Середенин С.Б.** Изучение кардиопротективных эффектов фабомотизола гидрохлорида на трансляционной модели хронической сердечной недостаточности // Бюл. эксп. биол. и медицины. – 2019. – Т. 168, № 7. – С. 39-44.

14. **Ионова Е.О., Мирошкина И.А., Сорокина А.В., Крыжановский С.А.** Сравнительная оценка эхокардиографических и морфометрических характеристик левого желудочка сердца крыс // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – 41-43. – № 1. – С. 41-43.

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 – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

– на автореферат: из Сибирского государственного медицинского университета от профессора кафедры фармакологии, д.м.н., проф. Венгеровского А.И.; 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 Волгоградского государственного медицинского университета от д.м.н., доцента, профессора кафедры фармакологии и биоинформатики Гуровой Н.А.; из НИИ общей патологии и патофизиологии от д.б.н., доцента, главного научного сотрудника лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Н.Б. Панковой; из Казанского государственного медицинского университета от д.б.н., профессора кафедры нормальной физиологии Р.Р. Нигматуллина; из ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева от д.м.н., проф., врача-клинического фармаколога С.К. Ярового.

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 медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

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

Оковитый С.В. – специалист в области экспериментальной и клинической фармакологии. Его работы включают экспериментальные исследования сердечно-сосудистых средств, совершенствование экспериментальных моделей.

Чомахидзе П.В. – специалист в области кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики.

Работа Ионовой Е.О. посвящена обоснованию возможностей эхокардиографии при изучении эффектов фармакологических средств на ремоделирование и инотропную функцию на моделях патологии миокарда у крыс.

Ведущая организация – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». Профилю работы Ионовой Е.О. соответствуют научные исследования лаборатории фармакологии кровообращения НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* научная идея о возможности использования эхокардиографии на мелких животных для проведения фармакологических исследований по поиску и изучению механизма действия кардиотропных соединений, влияющих на инотропную функцию сердца и патологическое ремоделирование его левого желудочка;

*получены* убедительные данные о том, что эхокардиография может рассматриваться как базисный метод при разработке и практическом использовании трансляционных моделей коронарогенного и некоронарогенного повреждения миокарда.



**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*впервые* с использованием метода эхокардиографии на мелких животных показаны особенности ремоделирования миокарда в острейшую фазу инфаркта миокарда и возможность коррекции выявленных нарушений;

*установлено*, что блокатор цинк-зависимых металлопротеиназ 2 и 9 типов доксициклин (40 мг/кг, per os) препятствует развитию патологического ремоделирования левого желудочка сердца в острейшую фазу экспериментального инфаркта миокарда;

*показано*, что фабомотизол (15 мг/кг, в/б, ежедневно, 28 дней) способствует восстановлению инотропной функции миокарда в условиях сформировавшейся хронической сердечной недостаточности коронарогенного и некоронарогенного генеза;

*определено* впервые в эксперименте кардиопротективное действие триметазидина (30 мг/кг, в/б, ежедневно, 28 дней) при алкогольной кардиомиопатии.

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

модель острого инфаркта миокарда, модель алкогольной депривации; разработаны и апробированы трансляционные модели хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии у крыс, адекватные подходы к статистической обработке результатов;

*показано*, что блокатор цинк-зависимых металлопротеиназ 2 и 9 типов доксициклин ингибирует процесс ремоделирования левого желудочка сердца в острейший период инфаркта миокарда;

*выявлены* с использованием метода эхокардиографии новые оригинальные кардиопротекторы, селективно блокирующие локализованные в цитозоле кардиомиоцитов металлопротеиназы 2 и/или 9 типов;

*показано*, что фабомотизол обладает выраженным кардиопротекторным действием на трансляционных моделях хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии;

*установлено*, что р-FOX ингибитор триметазидин проявляет значимую кардиопротективную активность на трансляционной модели алкогольной



кардиомиопатии

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанные трансляционные модели хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии у крыс используются в повседневной практике НИИ фармакологии имени В.В. Закусова для поиска новых биомишеней с целью создания оригинальных кардиотропных лекарственных средств; результаты исследований, свидетельствующие о наличии у фабомотизола кардиопротективной активности, могут в дальнейшем быть использованы для решения вопроса о возможности расширения показаний к применению препарата в клинике.**

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

***для экспериментальных работ:*** высокая степень достоверности представленных результатов подтверждена использованием современных моделей патологии миокарда, достаточным объемом экспериментального материала. Лабораторное оборудование для проведения 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 21 сентября 2023 года диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии – экспериментальное обоснование возможностей применения метода эхокардиографии для создания трансляционных моделей патологии сердца и изучения эффективности фармакологических средств – присудить Ионовой Екатерине Олеговне ученую степень кандидата медицинских 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. - 12, д.б.н. – 7), 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

21 сентября 2023 г