

## ОТЗЫВ

официального оппонента, начальника отдела научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации доктора медицинских наук Фатеева Ивана Владимировича на диссертационную работу Болотовой Веры Цезаревны «Разработка нового ноотропного препарата на основе производных этаноламина, бутандиовой и транс-бутендиовой кислот (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

### Актуальность исследования

Разработка новых лекарственных препаратов с мультимодальной активностью на фоне высоких значений широты терапевтического действия остаётся актуальной задачей современной фармакологии. Среди большого спектра патологий, заболевания центральной нервной системы и сопровождающие их расстройства психической деятельности представляют собой не только одной из самых частых причин обращений за медицинской помощью, но и ведут к нарушениям социализации пациентов, их трудоспособности, способности к самообслуживанию, вплоть до инвалидизации. К наиболее распространённым среди них относятся когнитивные дисфункции, сопровождающиеся нарушением восприятия, обработки, усвоения, хранения и обмена информацией, способностью к планированию, построению и осуществлению программы действий, ориентации во времени, пространстве и социальной среде.

Известно, что для лечения когнитивных нарушений в медицинской практике широко используется нейропротективная терапия, которая устраняет нарушения речи, когнитивные расстройства, сниженную психическую и двигательную активность. Несмотря на то, что группа нейропротекторных фармакологических средств представлена в клинической практике достаточно широко, эффективность их применения у пациентов с когнитивными нарушениями остаётся низкой, что и определяет актуальность проведения исследований по поиску новых, более эффективных в отношении когнитивных функций, представителей группы ноотропных средств.

Особый интерес среди ноотропных препаратов представляют лекарственные средства, воспроизводящие физиологические эффекты эндогенных веществ, в частности, аминокетанол и его производные, интермедиаты цикла Кребса. Показано, что плеiotропные эффекты производных аминокетанола, способствуют повышению концентрации внимания, улучшают процессы запоминания и воспроизведения информации, оптимизируют познавательные и поведенческие реакции, устраняют эмоциональную раздражительность и неврологическую симптоматику, а интермедиаты цикла Кребса такие как янтарная и фумаровая кислоты обеспечивают защиту клетки от гипоксии, препятствуют развитию митохондриальной дисфункции, расширяют сосуды конечностей и почек. Также показано, что эфиры фумаровой и янтарных кислот оказывают

отчётливое позитивное влияние на работоспособность, устойчивость к гипоксии, стрессу и воздействию низких температур, препятствует развитию аутоммунного воспаления нейронов. Однако в целом, каждое в отдельности вещество не обладает достаточным спектром фармакологических свойств, чтобы в условиях монотерапии эффективно устранять когнитивные расстройства.

В связи с этим, диссертационная работа В.Ц. Болотовой, посвящённая разработке нового ноотропного препарата на основе структуры диэтилэтанолamina с интермедиатами цикла Кребса, обладающим мультимодальным действием, представляется чрезвычайно актуальной.

### **Научная новизна полученных результатов**

Показано, что янтарнокислая соль фумарового эфира диэтилэтанолamina (ФДЭС) обладает нейропротекторным, нейрореабилитационным и когнитивным компонентом действия, что обусловило целесообразность изучения этого соединения в качестве ноотропного средства и разработки лекарственного препарата на его основе. Впервые установлено, что ФДЭС в условиях гипоксического, ишемического и травматического поражения головного мозга уменьшает выраженность когнитивно-мнестических и эмоциональных нарушений, предотвращает развитие нейродегенеративных процессов в структурах головного мозга, а также устраняет неврологический дефицит, вызванный гипоксическими-ишемическими процессами.

Впервые осуществлён компьютерный прогноз фармакологической активности исследуемого соединения. Согласно компьютерной программе PASS 2014, были выявлены молекулярные механизмы действия ФДЭС такие как ингибирование транскрипционного фактора NF kappa B1, уменьшение мембранной проницаемости, агонизм к рецепторам предсердного натрийуретического пептида и к инсулиновым рецепторам, антагонизм к фибриногеновым рецепторам тромбоцитов. Автор уделил особое внимание изучению безопасности исследуемого вещества. Установлена безопасность субстанции ФДЭС при однократном введении и разработанных на его основе таблеток при их длительном пероральном введении. Исследованы основные фармакокинетические параметры таблетированной лекарственной формы ФДЭС. Разработана лабораторная технология производства пероральной лекарственной формы (таблеток) препарата на основе ФДЭС.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Актуальность исследования обоснована проведённым анализом данных литературы, отражающем современное состояние вопроса. Научно-методические подходы, использованные автором при планировании, выполнении и анализе экспериментальной работы, соответствуют современным требованиям, предъявляемым медико-биологическим наукам,

включая и фармацевтические.

Качественный анализ и статистическая обработка полученных данных делают убедительными полученные результаты и полностью обосновывают основные положения работы с вытекающими из них выводами и практическими рекомендациями.

Выводы подтверждены достаточным количеством данных, полученных с помощью современных информативных методов исследования. Достоверность результатов, выводов и положений не вызывает сомнений и подтверждается достаточным числом наблюдений, обоснованным выбором корректных методов обработки информации и статистического анализа. Полученные результаты сопоставлены с данными других исследователей, рационально интерпретированы, изложены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость, полученных результатов**

В работе убедительно теоретически и экспериментально обосновано новое перспективное направление создания ноотропных препаратов широкого спектра действия, сочетающего нейропротекторные и антиамнестические свойства, для профилактики и лечения когнитивных нарушений ЦНС, вызванных гипоксическими-ишемическими процессами, на основе янтарнокислой соли фумарового эфира диэтилэтаноламина.

Полученные диссертантом результаты расширяют представления о фармакологических свойствах структуры диэтилэтаноламина с интермедиатами цикла Кребса. Результаты, полученные на клеточных моделях, выявили высокую фармакологическую активность ФДЭС и составили фундаментальную базу для поиска новых ноотропных веществ среди производных диэтилэтаноламина с интермедиатами цикла Кребса, обладающих нейропротекторным эффектом, активирующих нейрональный депо-управляемый вход кальция в постсинаптические дендритные шипики и защищающих грибовидные шипики дендритных синапсов от амилоидной синаптотоксичности и повышающих нейропластичность в гиппокампе.

Полученные данные диссертационной работе могут быть применены в лабораторной практике, доклинических исследований ноотропных препаратов и включены в подготовленное регистрационное досье на новое лекарственное средство. Теоретические положения и выводы могут быть использованы в последующей научной работе и в учебном процессе подготовки специалистов в области фармации.

### **Полнота изложения основных результатов исследования**

Обоснованность результатов, выводов и рекомендаций подтверждена при обсуждении материалов диссертации на многочисленных международных и всероссийских конференциях. По материалам диссертационного исследования опубликовано 33 печатные работы, из них 13 в журналах,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, разработаны две методические рекомендации по доклиническому изучению новых лекарственных средств, обладающих антигипоксическим и актопротекторным действием, получено 2 патента на изобретение, опубликована 1 монография.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа написана в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии и соответствует четырём пунктам паспорта заявленной научной специальности:

Пункт 3. – Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*.

Пункт 5. – Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток.

Пункт 6. – Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека.

Пункт 7. – Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность).

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности. Структура и оформление работы**

Диссертационная работа написана в классическом стиле и изложена на 238 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований (главы 3-9), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 445 источников, в том числе 240 отечественных и 205 иностранных языках. Работа иллюстрирована 75 таблицами и 40 рисунками.

Во введении автор дает обоснование актуальности темы, определяет цель и задачи исследования, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также формулирует положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены данные отечественных и зарубежных литературных источников, описывающие современные представления о группах и действии ноотропных препаратов и интермедиантов цикла Кребса на функциональное состояние ЦНС. Отдельно рассматривается влияние механизмов ноотропного действия на уровне клеточных мембран. Особое внимание уделено перспективам разработки новых ноотропных препаратов. Достаточно обосновано проработаны основные перспективные направления поиска новых соединений, по которым следует проводить разработку лекарственных препаратов, обладающих нейропротекторным действием.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, описаны этологические, лабораторные и инструментальные методы. Детально дано описание экспериментальных моделей, использованных фармакологических агентов, обоснован выбор их доз и режима введения. Методы статистической обработки, использованные автором, адекватны поставленным задачам исследования и не оставляют сомнений в достоверности полученных результатов.

Третья глава посвящена скринингу новых эфиров этаноламина с янтарной и фумаровой кислотой и их солей с кислотами цикла Кребса на наличие психоактивирующего и антигипоксического эффектов. В главе представлен прогноз вероятности обнаружения ноотропной активности у новых соединений с выявленным психоактивирующим и нейропротекторным действием. По результатам проведенного скрининга из 20 соединений была выбрана янтарнокислая соль фумарового эфира диэтилэаноламина (ФДЭС), которая оказала выраженное как психоактивирующее, так и нейропротекторное действие.

В четвертой главе представлены результаты исследований нейропротекторного действия ФДЭС. Приведена подробная характеристика процессов происходящих под влиянием гипоксии и ишемии на развитие острых церебральных нарушений, представлены результаты по влиянию ФДЭС на переносимость лабораторными животными острой нормобарической, гемической и гистотоксической гипоксии, ишемии (модель тотальной ишемии мозга), а также влияние на координаторные функции крыс (модель окклюзии средней мозговой артерии и фокальной черепно-мозговой травмы).

Пятая глава диссертации включает информацию по действию ФДЭС на поведение (на модели окклюзии средней мозговой артерии и без нее) и когнитивные функции лабораторных животных. Особенное внимание в работе уделено действию ФДЭС на процессы обучения, запоминания, фиксирования, формирования и воспроизведения памятного следа у животных. Показано, что указанные когнитивные функции возрастали у обученных животных (тесте «Т-лабиринт» и «Экстраполяционное избавление»), но более выражено исследуемое вещество способствует сохранению и закреплению информации,

полученной в период обучения как к здоровых животных, так и в условиях амнезии, вызванной введением скополамина.

В шестой главе представлены результаты о механизме нейропротекторного действия ФДЭС, который был изучен *in vitro* на модели амилоидной токсичности, и составлен компьютерный прогноз его биологической активности. Продемонстрировано, что механизм нейропротекторного действия нового ноотропного вещества связан со способностью ФДЭС активировать нейрональный депо-управляемый вход кальция в постсинаптические дендритные шипики. Интересно, что автор обращает внимание на то, что ФДЭС не только способен защищать грибовидные шипики в условиях амилоидной синаптотоксичности, но и стимулировать процессы пластичности в гиппокампе. Для исследуемого соединения, с помощью программы PASS 214, предсказаны следующие виды биологической активности: уменьшение негативных последствий ишемии головного мозга, увеличение когнитивных способностей, уменьшение негативных последствий черепно-мозговой травмы, которые реализуются за счет ингибирования транскрипционного фактора NF kappa B1, уменьшения мембранной проницаемости, как агонист к рецепторам предсердного натрийуретического пептида и инсулиновых рецепторов, антагонизма к фибриногеновым рецепторам тромбоцитов.

Седьмая глава содержит результаты исследований по изучению фармакокинетики исследуемого вещества. Для количественного определения в биосредах ФДЭС, автором разработан и валидизирован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. По полученным результатам измерений рассчитаны точность и прецизионность (средняя ошибка измерения). Автором установлено, что калибровочные кривые носят линейный характер. Изучена внутрилабораторная сходимость результатов, которая оценивалась по различию значений результатов измерения содержания активного фармацевтического вещества ФДЭС в контрольных образцах лекарственного средства, выполненного разными исследователями. Ценность валидационных исследований состоит в том, что ВЭЖХ является пригодной для изучения фармакокинетики ФДЭС. Методом ВЭЖХ определены биодоступность, максимальная концентрация, объем распределения составил, период полувыведения составил, среднее время удерживания в организме крысы. Более 24 ч ФДЭС обнаруживается в плазме крови и моче. Проведен компьютерный прогноз с помощью программы «PALLAS 3.00» возможных метаболитов соединения ФДЭС, было определено 13 структур метаболитов, а основным метаболитом ФДЭС является продукт окисления и гидроксирования катионной части молекулы (метаболит-4).

В восьмой главе представлена лабораторная технология производства таблеток ФДЭС. Аргументировано описан способ получения таблеток методом влажного гранулирования. Обоснован состав и изучены свойства таблеток ФДЭС согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации, XIV издание, том II. По результатам собственных

исследований, автором составлена технологическая схема получения таблеток исследуемой субстанции.

В девятой главе разобраны проблемы безопасности ФДЭС. Средние летальные дозы (LD50) установлены по экспресс-методу В.Б. Прозоровского у мышей и крыс обоего пола. Установлено, что однократное, независимо от пути, введения ФДЭС в дозах от 2000 мг не вызывало гибели лабораторных животных и статистически значимого влияния на динамику массы тела аутбредных крыс самцов и самок. Введение таблеток ФДЭС в исследованных дозах 5 мг/кг, 25 мг/кг и 50 мг/кг продолжительностью 180 дней не вызывала у крыс опасных нарушений со стороны внутренних органов и систем организма. На основе полученных результатов исследования автором обосновано сделан вывод о безопасности перорального приема как новой субстанции, так и таблеток ФДЭС.

В разделе «Заключение» автор проводит также обсуждение полученных результатов, особенно подробно – в отношении нейропротекторного механизма действия, рассматривая влияние на ЦНС янтарной кислоты. В разделе приводятся обобщённые фармакологические эффекты ФДЭС разных доз (10 мг/кг и 75 мг/кг). Продемонстрировано, что нейропротекторный эффект выражен у ФДЭС в дозе 75 мг/кг, а влияние на поведение и когнитивные функции в дозе 10 мг/кг. Представлены основные этапы разработки новых ноотропных препаратов на основе ФДЭС.

Основные положения и 11 выводов диссертации логически вытекают из результатов проведенных исследований и соответствуют поставленным целям и задачам. Обоснованность научных положений и выводов подтверждается большим объемом экспериментального материала, использованием адекватных и современных методов изучения ноотропных препаратов, корректной статистической обработкой полученных данных и не вызывает никаких сомнений.

Раздел «Практические рекомендации» содержит сведения о применении результатов исследования. Автор обращает внимание, что янтарнокислая соль фумарового эфира диэтиламиноэтанола рекомендована в качестве основы для создания эффективного ноотропного средства для профилактики и лечения когнитивных нарушений и при ишемически-гипоксическом повреждении мозга. Материалы, подтверждающие специфическую активность соединения ФДЭС включены в подготовленное регистрационное досье на новое лекарственное средство ноотропного действия. Наконец, результаты фармакологической активности янтарнокислой соли фумарового эфира диэтилэтанолamina, использованы в учебном процессе по дисциплине «Фармакология».

Диссертация написана легким для восприятия языком, основные положения сформулированы четко, структура работы хорошо продумана. Выводы конкретны и вытекают из сути работы. Диссертация характеризуется хорошей культурой обсуждения. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Положительным качеством представленной работы

является то, что ее материал неоднократно обсуждался на различных научных форумах регионального, национального и международного уровня.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний по диссертационному материалу и оформлению работы нет. В диссертации присутствует небольшое количество грамматических, стилистических ошибок, опечаток. В конце глав с результатами собственных исследований автор не представляет интегральное заключение по представленным результатам и обоснование проведения следующего этапа работы, что затрудняет целостное восприятие материала. Названия отдельных рисунков и таблиц не содержит полноценной информации о своём содержании, что также затрудняет восприятие представленных данных. Указанные замечания не снижают научно-практической значимости исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

В целом диссертация оставляет положительное впечатление. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В соответствии с руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств в качестве базисной модели оценки ноотропных активности новых веществ при проведении скрининга рекомендуют использовать методику условного рефлекса пассивного избегания в различных её вариантах. Чем обусловлено не включение методики условного рефлекса пассивного избегания на этапе скрининга исследуемых веществ?

2. ФДЭС рассматривается в первую очередь как нейропротективное средство. Известно, что препараты, обладающие нейропротективным эффектом, применяют длительными курсами. Учитывая физико-химические свойства ФДЭС, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики при его применении на сколько целесообразно и возможно создание пролонгированной лекарственной формы ФДЭС? На какой основе возможно создание пролонгированной лекарственной формы ФДЭС?

3. В исследовании достаточно убедительно показана ноотропная активность ФДЭС при различных патологических процессах. Учитывая полученные данные на сколько целесообразно и эффективно будет применение ФДЭС у здоровых лиц, выполняющих профессиональную деятельность экстремальных условиях, в том числе при недостатке сна?

Все приведённые вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Болотовой Веры Цезаревны на тему: «Разработка нового ноотропного препарата на основе этаноламина, бутандиовой и транс-бутендиовой кислот (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по



специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки) является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной проблемы, связанной с разработкой нового ноотропного средства с мультимодальным действием, обладающего нейропротекторным, нейрореабилитационным и когнитивным компонентами, для лечения когнитивных нарушений, вызванных гипоксией и ишемией, что имеет существенное значение для экспериментальной и клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям представленная работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в ред. от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор, Болотовой Веры Цезаревны заслуживает присуждения учёной степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук

начальник отдела научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации,

«01» марта 2024 г.  Иван Владимирович Фатеев

Подпись доктора медицинских наук Фатеева

Ивана Владимировича удостоверяю.

Учёный секретарь специального

диссертационного совета Д 07.1.232.01 при ФГБУ

«ГНИИИ ВМ» МО РФ,

доктор медицинских наук, доцент

«01» марта 2024 г.   А.В.Степанов

Адрес: 195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, дом 4,  
тел. +7 (812) 775-02-41, ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, e-mail: gniiivm\_2@mil.ru

В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

### СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Фатееву Ивану Владимировичу по диссертации Болотовой Веры Цезаревны на тему: «Разработка нового ноотропного препарата на основе этаноламина, бутандиовой и транс-бутендиовой кислот (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки)

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Фатеев Иван Владимирович	1983 г., Гражданство Российской Федерации	Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства Обороны Российской Федерации, начальник отдела научно-исследовательского	Доктор медицинских наук (14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология)	1. Крюков Е.В., Цыган В.Н., Ивченко Е.В., Касымов О.Т., Лемещенко А.В., Фатеев И.В., Шустов Е.Б., Ветряков О.В., Ким А.Е., Кудряшов В.С., Кленков И.Р. Гипоксия в экстремальных условиях Арктики и военно-профессиональной деятельности // Санкт-Петербург: ООО Изд-во «СпецЛит», 2023. 159. 2. Кудряшов В.С., Фатеев И.В., Ким А.Е., Ширяева А.И., Шкарупа А.В., Лемещенко А.В. Ишемическое прекондиционирование: перспективы применения для коррекции физической работоспособности в военной, экстремальной и спортивной медицине. // <i>Сибирский научный медицинский журнал</i> . 2023;43(2):74-82. 3. Кудряшов В.С., Цыган В.Н., Пастушенков В.Л., Фатеев И.В., Бубнов В.А., Попов В.И. Роль механизмов срочной адаптации клеток к гипоксии в формировании эффектов дистантного ишемического прекондиционирования // <i>Клиническая патофизиология</i> . 2023;29(2):43-50. 4. Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г., Фатеев И.В. Влияние физических нагрузок на поведенческие реакции крыс при церебральной гипоперфузии. // <i>Сибирский научный медицинский журнал</i> .

		о испытательного центра (медико-биологической защиты)	<p>2022;42(5):43-51.</p> <p>5. Зверев Д.П., Кленков И.Р., Мясников А.А., Фатеев И.В., Бычков С.А., Мавренков Э.М., Ветряков О.В., Миннуллин Т.И. Влияние подводных работ на функции внимания, мышления, тонкую мышечную координацию и субъективную оценку состояния организма водолазов. // <i>Медицина труда и промышленная экология</i>. 2022;62(7):437-443.</p> <p>6. Ширяева А.И., Фатеев И.В., Кузьмин А.А., Овчинникова А.С., Ветряк О.В., Шкарупа А.В. Патофизиологические основы для прогнозирования устойчивости человека к гипоксии в условиях горной местности (обзор литературы). // <i>Успехи современной биологии</i>. 2021. Том 141 № 3. С. 227-247.</p> <p>7. Челур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В., Фатеев И.В., Бакулина Л.С., Литвиненко И.В., Ширяева А. И. Молочная кислота: динамика представлений о биологии лактата. // <i>Успехи современной биологии</i>, 2021, том 141, №3, с. 227-247.</p> <p>8. Челур С.В., Фатеев И.В., Шустов Е.Б., Калтыгин М.В., Миннуллин Т.И., Анохин А.Г., Ивченко Е.В. Локсидан – психостимулятор нового поколения. // <i>Экспериментальная и клиническая фармакология</i>, 2021, том 84, №2, с. 84-90.</p>
--	--	---	--

Согласен на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

**Оппонент**

Доктор медицинских наук, начальник отдела научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ

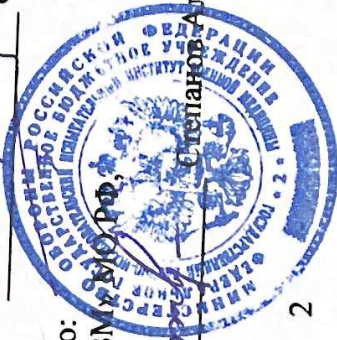
Подпись доктора медицинских наук Фатеева Ивана Владимировича удостоверяю:  
Ученый секретарь диссертационного совета Д 07.1.232.01 при ФГБУ «ГНИИИ ВМ»  
доктор медицинских наук, доцент

« 20 » Октября 2023 года

Адрес организации: 195043, г Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая. дом 4  
Тел. +7 (812) 775-41-02

Официальный сайт: <https://mil.ru/index.htm>

  
Фатеев Иван Владимирович



  
Александр Валентинович