

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 68.1.005.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТОКСИКОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ГОЛИКОВА
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14.10.2025 № 7

О присуждении Мелеховой Александре Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Экспериментальное обоснование применения средств лечения судорожного синдрома, вызываемого карбаматами» по специальности 3.3.4. Токсикология, принята к защите 19 июня 2025 года (протокол заседания № 4) диссертационным советом 68.1.005.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 1 (Приказ Рособнадзора от 10.09.2010 №2296-576, Приказ Министерства науки и высшего образования от 03.06.2021 №561/нк).

Соискатель Мелехова Александра Сергеевна, 5 июля 1983 года рождения.

В 2010 году соискатель окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (диплом о высшем образовании от 11.07.2010 № ВСГ 5153926), присвоена квалификация менеджер по специальности «сестринское дело». В 2011 году окончила интернатуру по специальности «Управление сестринской деятельностью» в Государственном образовательном учреждении высшего

профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (удостоверение от 31.07.2011 № И 000440). На основании приказа Минобрнауки России от 12.01.2005 № 4 специальность 060109 Сестринское дело с присвоением квалификации 65 Менеджер является специальностью высшего образования – специалитета. В соответствии с письмом от 27.04.2023 № МН-3/4109 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в ответ на обращение А.С. Мелеховой, согласно пункту 3 части 7 статьи 60 Федерального закона от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», получение высшего образования уровня специалитета подтверждается дипломом специалитета, что дает право А.С. Мелеховой подготовить и защитить диссертацию по любой научной специальности и отрасли наук, в том числе по научной специальности 3.3.4. Токсикология (медицинские науки).

Мелехова А.С. работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории лекарственной токсикологии – испытательного центра изделий медицинского назначения ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Диссертация выполнена в ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России соответствии с планом научно-исследовательских работ (НИР) в рамках реализации Государственного задания шифр «Антитон» (2015-2017 гг.), шифр «Антитон-2» (2018-2020 гг.), шифр «Антистатус» (2020-2023 гг.).

Научный руководитель – доктор биологических наук **Зорина Вероника Николаевна**, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», лаборатория экспериментальной токсикологии и фармакологии отдела токсикологии, ведущий научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Афанасьев Василий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры скорой медицинской помощи,

Федонюк Владимир Петрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Научно-исследовательский испытательный центр (медико-биологической защиты), старший научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России), в своем положительном отзыве, подписанном **Горбанёвым С.А.**, доктором медицинских наук, профессором, ведущим научным сотрудником (специальность 11.00.17. Гигиена) и **Земляным А.В.**, кандидатом медицинских наук, старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией (специальность 3.3.4. Токсикология), указала, что диссертационная работа Мелеховой Александры Сергеевны на тему «Экспериментальное обоснование применения средств лечения судорожного синдрома, вызываемого карбаматами» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача современной токсикологии – получены новые данные, подтверждающие перспективность разработки противосудорожных средств на основе аминокэфиров вальпроевой кислоты при интоксикации карбаматами. По своей актуальности, новизне, объему проведенных исследований, методическому уровню, теоретической и практической значимости, публикациям диссертация Мелеховой Александры Сергеевны «Экспериментальное обоснование применения средств лечения судорожного

синдрома, вызываемого карбаматами» соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с последующими редакциями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.4. Токсикология.

Отзыв обсужден на заседании Ученого совета ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России (протокол № 6 от 20.08.2025 г.).

Соискатель имеет 46 научных работ, по теме диссертации опубликовано 12 статей, в том числе 8 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 3 статьи в библиографической базе данных SCOPUS, 4 статьи в сборниках материалов научных конференций, соавтор монографии, 2 патентов и методических рекомендаций «Разработка методологии диагностики и фармакологической коррекции последствий отравлений веществами судорожного действия (методические рекомендации МР ФМБА России 12.08-18. – М., 2018. – 44 с.). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Авторский вклад соискателя состоял в непосредственном участии на всех этапах выполнения научной работы, включая получение исходных данных, обработку и интерпретацию полученных результатов, подготовку публикаций, написание диссертации и автореферата.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Петров, А. Н. Проблемы диагностики нейротоксических нарушений – последствий отравлений веществами судорожного действия / А. Н. Петров, К. О. Войцехович, **А. С. Мелехова**, Д. С. Лисицкий, А. В. Бельская, М. В. Михайлова, О. Н. Гайкова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – №3, № 59. – С. 211-217.

2. **Мелехова, А. С.** Экспериментальная фармакотерапия судорожного синдрома при моделировании тяжелого отравления карбаматом / А. С.

Мелехова, А. Н. Петров, А. Я. Беспалов, А. В. Бельская, М. В. Мельникова, Э. П. Зацепин, Г. В. Шестова, А. А. Ганеев // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2019. – Т. 20. – С. 294-306.

3. Зорина, В. Н. Перспективы разработки новых пролонгированных форм производных вальпроевой кислоты для купирования судорожного синдрома / В. Н. Зорина, А. Я. Беспалов, К. А. Краснов, **А. С. Мелехова**, В. Л. Рейнюк // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 7. – С. 14-19.

4. **Мелехова, А. С.** Динамика изменений активности ацетилхолинэстеразы в головном мозге и крови крыс при фармакологической коррекции судорог, вызванных карбаматом / **А. С. Мелехова**, Л. Г. Кубарская, А. Н. Петров, А. Я. Беспалов, А. Б. Вerveда, А. В. Бельская, М. В. Мельникова // Биомедицина. – 2022. – Т.18, №3. – С.27-31.

5. **Мелехова, А. С.** Изучение противосудорожной активности оригинального аминоксифира вальпроевой кислоты на различных моделях судорожного синдрома / А. С. Мелехова, Е. Б. Шустов, В. Н. Зорина, А. Ю. Беспалов, М. В. Мельникова, А. В. Бельская, А. А. Бондаренко // Токсикологический вестник. – 2023. – Т. 31, №5. – С. 288-296.

6. **Мелехова, А. С.** Оценка эффективности фармакотерапии крыс в условиях экспериментального судорожного синдрома, вызванного обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы (фенилкарбаматом). Патоморфологическое и морфометрическое исследование головного мозга / А. С. Мелехова, О. Н. Гайкова, А. А. Козлов, Е. Д. Бажанова // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2023. – Т. 24, №2 – С. 1308-1322.

7. Гайкова, О. Н. Морфологические изменения головного мозга при токсическом поражении / О. Н. Гайкова, А. А. Козлов, Г. Г. Катрецкая, М. В. Мельникова, **А. С. Мелехова**, Ю. О. Соколова, Е. Д. Бажанова // Биомедицина. – 2024. – Т. 20, №3. – С. 28–31.

8. **Мелехова, А. С.** Экспериментальная модель судорожного синдрома на основе фенилкарбамата / А. С. Мелехова, А. В. Бельская, В. Н. Зорина, М. В.

Мельникова, Л. Г. Кубарская, О. Н. Гайкова // Медицина экстремальных ситуаций. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 38-48.

Патент № 2714135 Российская Федерация, МПК C07D 295/03 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01) A61P 21/02 (2006.01). Гидрохлорид (1-метилпиперидин-4-ил)-2пропилентаноата, обладающий холинолитической и противосудорожной активностью / Беспалов А.Я., Прокопенко Л.И., Горчакова Т.Л., Козлов В.К., Петров А.Н., Зайцева М.А., **Мелехова А.С.**, Бельская А.В., Мельникова М.В., Иванов М.Б. заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» – 2019137931; заявл. 22.11.2019; опубл. 12.02.2020, Бюл. №5. – 12 с.

Патент № 2754133 Российская Федерация, МПК (2006.01) A61K 31/27 A61K 31/325 A61P 39/02 C07C 271/44. Гидрохлориды замещенных 2-[(диметиламино)метил] арилдиметилкарбоматов, обладающие антихолинэстеразной активностью / Беспалов А.Я., Прокопенко Л.И., Горчакова Т.Л., Козлов В.К., Петров А.Н., Зайцева М.А., **Мелехова А.С.**, Бельская А.В., Мельникова М.В., Иванов М.Б., Чigareва С.М.; заявитель и патентообладатель ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России. – заявл. 04.08.2021; опубл. 27.08.2021, Бюл. 24. – 14 с.

Монография: Антikonвульсанты в токсикологической практике / под ред. проф. В.Д. Гладких. – М.: Комментарий, 2017. – 240 с. (в соавторстве).

Методические рекомендации: Разработка методологии диагностики и фармакологической коррекции последствий отравлений веществами судорожного действия. Методические рекомендации МР ФМБА России 12.08-18. – М., 2018. – 44 с.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства – ведущая организация. Отзыв положительный, содержит замечания и вопросы.

Замечания:

1. В рамках разработки модели и изучения особенностей интоксикации обратимым ингибитором холинэстеразы, неплохо было бы изучить гендерные различия.

2. При разработке новых подходов к терапии, представляет интерес изучение эффектов комбинированного применения новых лекарственных средств.

Вопросы:

1. В чем именно заключаются недостатки существующих экспериментальных моделей оценки судорожного синдрома при интоксикации обратимыми ингибиторами холинэстераз?

2. Эффективно ли, по вашему мнению, при купировании судорожного синдрома использование комбинации противовоспалительных средств с веществами ноотропного действия?

Афанасьев Василий Владимирович – официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры скорой медицинской помощи. Отзыв положительный, содержит замечания и вопросы.

Замечания:

1. Использование только одного представителя группы карбаматов при разработке экспериментальной модели.

2. Отсутствие более длительных наблюдений за выжившими после воздействия фенилкарбамата животными. Интересно было бы получить дополнительные данные о функциональном состоянии животных в отложенной перспективе при динамическом наблюдении в течение 2-3 месяцев.

3. Отсутствие экспериментов по отсроченному введению перспективных средств терапии. В рамках работы, посвященной, по сути, первичной

сравнительной оценке эффективности данное замечание не существенно, однако, при продолжении разработки выявленных перспективных соединений в качестве лекарственных средств подобные эксперименты представляют несомненный интерес.

Вопросы:

1. Применима ли разработанная модель в доклинических исследованиях противосудорожных лекарственных средств, имеющих предполагаемые механизмы действия не связанные с ингибированием активности ацетилхолинэстераз?

2. Что, по вашему мнению, вносит большой вклад в наблюдаемые изменения в крови и тканях после прекращения судорог у животных – специфическое воздействие карбамата, запуская ассоциированные каскады обменных процессов или неспецифические, сопутствующие генерализованному судорожному синдрому проявления гипоксии, ишемии, микротравм и воспалительных реакций?

Федонюк Владимир Петрович – официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Научно-исследовательский испытательный центр (медико-биологической защиты), старший научный сотрудник. Отзыв положительный, содержит вопросы и замечания.

Вопросы:

1. Каковы особенности токсического действия карбаматов по сравнению с другими антихолинэстеразными веществами?

2. Что Вы имели ввиду в положении № 1, выносимом на защиту, проводя аналогию проявлений судорожного синдрома у животных и человека при отравлении фенилкарбаматом, который синтезирован на базе ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России и используется только в экспериментальных исследованиях?

3. Чем обусловлен выбор метода В.Б. Прозоровского для определения токсикометрических параметров нового карбамата - фенилкарбамата (стр. 58)? Известно, что его применение, в отличие от пробит-анализа и других методов, позволяет определить только ЛД₅₀ вещества.

Замечания:

1. В диссертационной работе использовался только один карбамат-фенилкарбамат. В связи с этим её название следовало завершить не «карбаматами», а более конкретно - «фенилкарбаматом».

2. В выводе №1, практических рекомендациях не указано, что фенилкарбамат по результатам оценки его острой токсичности при внутрибрюшинном и внутривенном введении крысам относится ко второму классу опасности (высокотоксичные) химической продукции. Это важно для соблюдения техники безопасности при его использовании в экспериментах.

3. В разделе 4.2 и 4.3 при оценке лечебного действия противосудорожных средств: реланиум, АВК№1-4 по показателям выраженности, продолжительности судорог у крыс, отравленных фенилкарбаматом, в качестве препарата сравнения использовался атропина сульфат. Известно, что холинолитик атропин является антидотом при отравлении ФОС и не относится к противосудорожным препаратам, как например, реланиум. Применение его в качестве препарата сравнения в данном случае недостаточно обосновано. В тоже время использование его при оценке влияния исследуемых веществ на летальность крыс, отравленных карбаматом (таблица 34), безусловно оправдано.

4. На рисунках 17-21 не указаны конкретные сроки гистологического исследования образцов тканей головного мозга крыс, отравленных фенилкарбаматом в дозе 0,1 мг/кг. В тексте диссертации (стр. 93) отмечается, что «...отбор материала проведен через 24,72,96 и 120 часов»

Батоцыренов Баир Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии

Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе». Отзыв положительный, не содержит вопросов и замечаний.

Лисицкий Дмитрий Сергеевич – кандидат биологических наук, директор института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, содержит вопросы:

1. Почему была выбрана новая экспериментальная модель отравления судорожным агентом фенилкарбаматом?
2. Планируется ли дальнейшая регистрация и применение лекарственного препарата карамифена в клинической практике?

Черный Валерий Станиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Федерального государственного казенного военного образовательного учреждения высшего образования «Военный институт физической культуры» Министерства обороны Российской Федерации. Отзыв положительный, содержит замечание.

В качестве замечаний хотелось бы указать на недостаточно информативные подписи к рисункам 2 и 3 (не указаны сроки исследования образцов тканей головного мозга крыс, разделение на группы описано только в нижеследующем тексте).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их компетентности, известными научными исследованиями, публикационной активностью по специальности 3.3.4. Токсикология, наличием в ведущей организации ученых, известных своими исследованиями по теме защищаемой диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая методика экспериментального моделирования токсического судорожного синдрома, позволившая выявить особенности воздействия обратимого ингибитора холинэстераз из группы карбаматов на организм лабораторных животных;

предложена оригинальная научная гипотеза формирования отдаленных последствий острой интоксикации обратимыми ингибиторами холинэстераз из группы карбаматов;

доказана перспективность использования аминоксифира вальпроевой кислоты – гидрохлорид (1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноата в практике разработки новых противосудорожных лекарственных препаратов;

введены новые понятия об эффективности 2-(диэтиламино)-этил-1-фенил-циклопентан-1-карбоксилата гидрохлорида как противосудорожного средства при острой интоксикации ингибиторами холинэстераз;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана воспроизводимость методики моделирования интоксикации Фенилкарбаматом, вносящей вклад в расширение представлений о механизмах патогенеза интоксикаций обратимыми ингибиторами холинэстераз;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе методик оценки основных параметров судорожного синдрома и методик оценки эффективности противосудорожных лекарственных средств;

изложены доказательства эффективности применения мультитаргетных лекарственных препаратов при интоксикации Фенилкарбаматом на примере Карамифена (действующее вещество – 2-(диэтиламино)-этил-1-фенил-циклопентан-1-карбоксилата гидрохлорид);

раскрыты несоответствия между степенью выраженности патоморфологических изменений в тканях мозга через 2-3 недели после введения Фенилкарбамата и изменением поведения животных;

изучены связи противосудорожной эффективности аминоксифиров вальпроевой кислоты с их химической структурой;

проведена модернизация методик оценки судорожной активности токсикантов при острой интоксикации ингибиторами холинэстераз.

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

разработана и внедрена в учебный процесс кафедры военной токсикологии и медицинской защиты федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации экспериментальная модель судорожного синдрома на основе Фенилкарбамата для поиска эффективных противосудорожных средств (акт от 02 апреля 2025 года);

определены перспективы практического использования гидрохлорид (1-метилпиперидин-4-ил)-2-пропилпентаноата и 2-(диэтиламино)-этил-1-фенил-циклопентан-1-карбоксилата гидрохлорида для разработки новых противосудорожных средств при интоксикации Фенилкарбаматом;

создана экспериментальная модель судорожного синдрома для изучения особенностей патогенеза интоксикации обратимыми ингибиторами холинэстераз на примере Фенилкарбамата;

представлены методические рекомендации «Разработка методологии диагностики и фармакологической коррекции последствий отравлений веществами судорожного действия» (МР ФМБА России 12.08-18).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, обоснованы алгоритм и методики проведения исследований, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

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

идея базируется на обобщении опыта разработки средств экспериментальной терапии купирования судорожного синдрома при интоксикации ингибиторами холинэстераз;

использованы сравнения авторских данных с результатами, полученными ранее по рассматриваемой тематике;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по тематике проявлений интоксикации ингибиторами холинэстераз у человека и животных, а также по направлению разработки новых противосудорожных средств;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации (первичных данных исследования), с обоснованием объектов изучения.

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном участии на всех этапах процесса выполнения исследования, анализе научной литературы, формулировании цели, задач, положений выносимых на защиту, обосновании новизны, теоретической и практической значимости, подготовке публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации прозвучали вопросы:

доктора медицинских наук, профессора Сарманаева С.Х.: «... в настоящее время проблеме воспаления уделяется повышенное внимание. Что считается золотым стандартом для оценки воспаления?»

доктора медицинских наук, профессора Лесиовской Е.Е.: «... в своем докладе Вы дважды повторили, что Мексидол антиоксидант. Каков механизм этого «защитного» эффекта Мексидола? Как бы Вы его назвали?»

Соискатель Мелехова Александра Сергеевна дала аргументированные ответы на заданные ей в ходе заседания вопросы ведущей организации, официальных оппонентов и членов диссертационного совета.

Критических замечаний высказано не было.

На заседании 14 октября 2025 года диссертационный совет принял решение:

за решение научной задачи, имеющей важное значение для развития токсикологии, по разработке экспериментальной модели судорожного синдрома и обоснованию применения гидрохлорид(1-метилпиперидин-4-ил)-2-

пропилпентаноата и 2-(диэтиламино)-этил-1-фенил-циклопентан-1-карбоксилата гидрохлорида в качестве перспективных средств терапии судорожного синдрома при острой интоксикации Фенилкарбаматом, присудить Мелеховой А.С. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 8 докторов наук по научной специальности 3.3.4. Токсикология (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 23, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета

Баринов Владимир Александрович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Луковникова Любовь Владимировна

15 октября 2025 года