

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБЪЕДИНЕННОГО ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д 999.071.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ «БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ», МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 21 марта 2019 года № 101

О присуждении Даниленко Людмиле Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертация «Фармакологическая коррекция токсических, ишемических, реперфузионных повреждений миокарда и эндотелиальной дисфункции производными 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата, 5-гидроксиникотиновой кислоты и 3-оксипиридина» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 11 декабря 2018 года (протокол заседания № 88) объединенным диссертационным советом Д 999.071.02, созданным на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3, приказ о создании объединенного диссертационного совета № 400/нк от 6 апреля 2016 года.

Соискатель Даниленко Людмила Михайловна, 1968 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук «Исследование эндотелиопротекторного действия металлокомплексных соединений» защитила в 2006 году в диссертационном совете, созданном на базе акционерного общества «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ».

Работает доцентом кафедры фармакологии и клинической фармакологии в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре фармакологии и клинической фармакологии и в НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор Покровский Михаил Владимирович, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий; НИИ Фармакологии живых систем, директор; доктор фармацевтических наук, профессор Новиков Олег Олегович, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр), директор Центра контроля качества лекарственных средств.

Официальные оппоненты:

Тюренков Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный работник высшей школы РФ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фармакологии и биофармации ФУВ, заведующий кафедрой;

Воронина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», лаборатория психофармакологии, заведующая;

Яснецов Виктор Владимирович, доктор медицинских наук, ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии, ведущий научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Шабановым Петром Дмитриевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой фармакологии, указала, что диссертация Даниленко Людмилы Михайловны является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы в области фундаментальной и клинической фармакологии, состоящей в обосновании практического использования новых соединений с кардиопротективной и эндотелиопротективной активностью, что имеет большое значение для фармакологии и медицины в целом.

Соискатель имеет 122 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 56 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 22 работы (Москва, 2007, 2011, 2012 (2); Белгород, 2008 (2), 2010, 2011 (2), 2012, 2014, 2018 (2); Курск, 2009; Краснодар, 2009 (2), 2015, 2016; Волгоград, 2010; Индия, 2014, 2017; Санкт-Петербург, 2018) и 19 работ в прочих научных изданиях и сборниках научных трудов (Москва, 2008, 2015; Воронеж, 2015; Белгород, 2015, 2016 (2), 2017 (5); Рязань, 2015; Курск, 2015 (2), 2017 (3); Ярославль, 2018 (2)). Автором получено 15 патентов на изобретения РФ. Общий объем научных изданий – 295 страниц. Недостоверных сведений об опубликованных работах нет.

Наиболее значительные работы из числа рецензируемых научных изданий:

1. Danilenko, L.M. 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate: new concept of realization of cardioprotective effect / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. 1419-1422.

2. Фармакологическое прекондиционирование с ресвератролом при ишемических/реперфузионных повреждениях миокарда: роль оксида азота / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, И.А. Татаренкова и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 6(155). – С. 35-38.

3. Изучение механизмов кардиопротективного эффекта 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, М.В. Корокин, О.С. Гудырев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1(156). – С. 24-26.

4. Derivatives of 5-hydroxynicotinic acid: new compounds with cardioprotective

action / L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskii, O.G. Kesarev et al. // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. S640-S646.

5. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доxorубицин-индуцированной кардиомиопатии / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.П. Довгань и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 1(65). – С. 90-96.

6. Danilenko, L.M. Doxorubicin-associated Cardiomyopathy: New Approaches to Pharmacological Correction Using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) Propionate Derivatives / L.M. Danilenko // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 81-86.

7. Pharmacological screening of substances with cardioprotective effect in the group of 3-oxypyridine derivatives / L.M. Danilenko, S.Ya. Skachilova, S.V. Nadezhdin et al. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Vol. 4, № 2. – P. 125-131.

На автореферат диссертации положительные отзывы предоставили следующие ученые: доктор медицинских наук, доцент Блинова Е.В., заведующая лабораторией специфической активности Центра перспективных исследований инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»; доктор фармацевтических наук, профессор Каленикова Е.И., заведующая кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; доктор медицинских наук Крыжановский С.А., заведующий лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; доктор химических наук, профессор Скачилова С.Я., заведующая отделом химии и технологии лекарственных средств АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»; доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Хохлов А.Л., заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; доктор медицинских наук, профессор Яворский А.Н., главный научный сотрудник ФГБОУ ВО «Пушкинский государственный естественно-научный институт». Авторы отзывов уделяют особое внимание актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости исследования. Ученые отмечают,

что в работе впервые изучена кардио- и эндотелиопротективная активность новых производных 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата, 5-гидроксиникотиновой кислоты и 3-оксипиридина, выявлены соединения-лидеры, обладающие высоким защитным эффектом при токсических, ишемических и реперфузионных повреждениях миокарда и L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции. С точки зрения авторов отзывов, интерес представляет возможность разработки новых оригинальных препаратов из соединений-лидеров под лабораторными шифрами СТК-735, ССК-77, ССК-497 и ЛХТ-21-17 в качестве кардио- и эндотелиопротективных средств. Отзывы не содержат критических замечаний. По общему мнению ученых, диссертационное исследование Даниленко Людмилы Михайловны отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а его автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается следующим образом: доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный работник высшей школы РФ Тюренков Иван Николаевич – известный ученый, занимающийся вопросами поиска и разработки веществ с кардио- и эндотелиопротективным действием, средств современной фармакотерапии гипертонической болезни, соединений с церебропротекторным и гипогликемическим эффектом, в качестве оппонента может дать обоснованную оценку работы соискателя, посвященной поиску новых кардио- и эндотелиопротективных средств при токсических, ишемических и реперфузионных повреждениях миокарда и L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции, автор ряда научных работ в сфере экспериментальной фармакологии и эндотелиологии; доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ Воронина Татьяна Александровна – известный ученый, занимающийся вопросами психофармакологии, поиском оригинальных нейрпсихотропных препаратов и изучением их механизмов действия, в качестве оппонента может дать обоснованную оценку работы соискателя, посвященной проблемам фармакологической коррекции токсических, ишемических и реперфузионных повреждений миокарда, автор методических рекомендаций по доклиническому изучению лекарственных средств, патентов на оригинальные отечественные препараты, широко применяемые в медицинской практике; доктор

медицинских наук Яснецов Виктор Владимирович – известный ученый, занимающийся вопросами изучения и поиска препаратов при экстремальных ситуациях, в качестве оппонента может дать обоснованную оценку работы соискателя, посвященной проблемам фармакологической коррекции токсических, ишемических и реперфузионных повреждений миокарда, автор ряда научных работ в сфере антигипоксических свойств новых производных гетероциклических соединений, в том числе производных 3-оксипиридина, автор отечественных патентов на фармакологически активные субстанции, обладающие антиоксидантной, противогипоксической, нейропротекторной, антиамнестической и противоукачивающей активностью и способностью улучшать когнитивные функции; в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России работает ряд ученых, занимающихся проблемами коррекции токсических, ишемических и реперфузионных повреждений миокарда, имеющих научные публикации в области экспериментальной и клинической фармакологии, способных дать объективную оценку работы соискателя, посвященной проблемам фармакологической коррекции токсических, ишемических и реперфузионных повреждений миокарда и L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции, а также определить ее научную и практическую ценность.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** и аргументирована научная концепция эффективных методов коррекции токсических, ишемических, реперфузионных повреждений миокарда и L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции; **предложены** оригинальные суждения по механизму кардиопротективного действия производных 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата; **доказана** перспективность разработки на основе производных 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата, 5-гидроксиникотиновой кислоты и 3-оксипиридина эффективных и безопасных кардио- и эндотелиопротективных соединений; **введены** новые подходы к поиску и оценке эффективности новых соединений среди производных 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата, 5-гидроксиникотиновой кислоты и 3-оксипиридина для коррекции повреждений миокарда и эндотелиальной дисфункции.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказана** перспективность создания новых высокоэффективных и безопасных средств на основе

производных 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата, 5-гидроксиникотиновой кислоты и 3-оксипиридина, которые реализуют свои кардиопротекторные свойства за счет активации K-АТФ-зависимых каналов, а также инициации ингибирования использования жирных кислот и активации перекисного окисления липидов; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс экспериментальных методик исследования и методов статистической обработки данных; **изложены** основные положения концепции создания безопасных лекарственных средств, эффективных при доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии, коронароокклюзионном инфаркте и гипо-реперфузии изолированного сердца; **раскрыты** возможные компоненты механизма действия у ряда наиболее активных изученных фармакологических агентов; **изучена** связь между кардио- и эндотелиопротективной активностью и химической структурой исследуемых веществ; **проведена модернизация** существующих методов, обеспечивающих получение новых результатов по теме диссертации.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработан и внедрен** в деятельность учебных и научных подразделений ВУЗов новый подход к созданию эффективных кардио- и эндотелиопротекторов с использованием скрининга *in vitro* на клеточных культурах, скрининга *in vivo* с расчетом LD50, ED50 и терапевтических индексов, а также углубленного изучения на моделях сердечно-сосудистой патологии; **определены** перспективы дальнейшей разработки соединений-лидеров СТК-735, ССК-77, ССК-497 и ЛХТ 21-16 для коррекции токсических, ишемических, реперфузионных повреждений миокарда и L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции; **создана** система практических рекомендаций, обосновывающая возможности разработки средств с кардиопротективной активностью; **представлены** научно-практические рекомендации по дальнейшему изучению производных 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата, 5-гидроксиникотиновой кислоты и 3-оксипиридина в качестве средств для коррекции доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии, ишемических, реперфузионных повреждений миокарда и L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **для экспериментальных работ** результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных

условиях; **теория** построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации; **идея базируется** на анализе практики, обобщении передового опыта в области разработки корректоров гипоксических состояний; **использовано** сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике; **установлено** качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные методики сбора и обработки результатов исследования с достаточным количеством объектов наблюдения.

Личный вклад соискателя состоит в разработке концепции диссертационного исследования, непосредственном участии в проведении научных экспериментов и получении исходных данных, статистической обработке и интерпретации экспериментальных данных, личном участии в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

На заседании 21 марта 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Даниленко Людмиле Михайловне ученую степень доктора фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 5 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за 18, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета

Покровский Михаил Владимирович

Ученый секретарь

диссертационного совета

Гудырев Олег Сергеевич

21 марта 2019 года

