

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 30 мая 2019 года № 113

О присуждении Денисюк Татьяне Алексеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Фармакотерапевтические стратегии коррекции эндотелиальной дисфункции с использованием статинов при эндотоксин-индуцированной патологии» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 19 февраля 2019 года (протокол заседания № 92) 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 Денисюк Татьяна Алексеевна, 1980 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Иммунометаболическая активность регуляторов энергетического обмена при алиментарных нарушениях» защитила в 2005 году в диссертационном совете, созданном на базе Курского государственного медицинского университета.

Работает доцентом кафедры фармакологии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и в НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Минобрнауки России.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Покровский Михаил Владимирович, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий кафедрой, НИИ Фармакологии живых систем, директор.

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, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации ФУВ;

Новиков Василий Егорович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой фармакологии;

Максимов Максим Леонидович, доктор медицинских наук, доцент, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Мирзояном Рубеном Симоновичем, доктором медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки РФ, заведующим лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств, указала, что диссертационная работа Денисюк Татьяны Алексеевны является самостоятельным завершенным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в фармакологии и клинической фармакологии – экспериментальное обоснование новых подходов к патогенетической фармакотерапии и профилактике дисфункции эндотелия при системном воспалении.

Соискатель имеет более 100 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 64 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 20 работ (Краснодар, 2008, 2010, 2011, 2015(2), 2016 (3); Москва, 2011 (2); Белгород, 2012 (4); Индия, 2014, 2015, 2019 (2); Курск, 2015, 2016) и 27 работ в прочих научных изданиях и сборниках научных трудов (Прага, 2013 (4); Санкт-Петербург, 2015 (6); Москва, 2015, 2016 (3); Рязань, 2015 (6); Белгород, 2015 (2), 2016, 2017 (2); Курск, 2016 (2)). Общий объем научных изданий – 261 страница. Получено 17 патентов на изобретения РФ. Недостоверных сведений об опубликованных работах нет.

Наиболее значительные работы из числа рецензируемых научных изданий:

1. Денисюк, Т.А. Рекомбинантный эритропоэтин и статины в коррекции эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции [Текст] / Т.А. Денисюк // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 2. – С. 61-65.
2. Сочетанное использование статинов и ингибитора аргиназы L-норвалина для коррекции эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции [Текст] / Т.А.

Денисюк, М.В. Покровский, Г.А. Лазарева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 1(156). – С. 30-34.

4. Эндотелио- и кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы в комбинации с L-аргинином при моделировании эндотелиальной дисфункции [Текст] / Т.А. Денисюк, М.В. Покровский, О.В. Филиппова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 2(157). – С. 64-67.

5. Эндотелио- и кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы при эндотоксининдуцированной эндотелиальной дисфункции [Текст] / Т.А. Денисюк, М.В. Покровский, О.В. Филиппова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3(158). – С. 46-51.

6. Effect Of L-Arginine, Vitamin B6 And Folic Acid On Parameters Of Endothelial Dysfunction And Microcirculation In The Placenta In Modeling Of L-NAME-Induced NO Deficiency [Text] / M.V. Korokin, M.V. Pokrovsky ... Т.А. Denisyuk [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2011. – Vol. 152, Iss. 1. – P. 70-72.

7. A Model Of Hyperhomocysteine-Induced Endothelial Dysfunction In Rats [Text] / M.V. Korokin, M.V. Pokrovskiy ... Т.А. Denisyuk [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2011. – Vol. 152, Iss. 2. – P. 213-215.

8. Resveratrol, Hawthorn Extract, Dihydroquercetinum, Rosuvastatinum: Common Way of Cardioprotective Effect Realization [Text] / M.V. Pokrovskiy, T.V. Ostashko ... Т.А. Denisyuk [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Vol. 5, Iss. 6. – P. 1453-1456.

9. Endothelio- and Cardioprotective Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors Under the Condition of Endotoxin-Induced Endothelial Dysfunction [Text] / Т.А. Denisyuk, M.V. Pokrovskii, O.V. Philippova [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2015. – Vol. 6, Iss. 5. – P. 1542-1547.

10. Denisyuk, T.A. Experimental Syndrome of Systemic Inflammatory Reaction: Effectiveness of Concomitant use of HMG-KOA-Reductase Inhibitors and S-(2-Boro-Ethyl)-L-Cysteine (BEC) [Text] / Т.А. Denisyuk // International Journal of Advanced Biotechnology and Research. – 2019. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 80-84.

11. Denisyuk, T.A. Endothelial Dysfunction Accompanying the Systemic Inflammatory Response Syndrome: the Effectiveness of Concomitant use of HMG-COA Reductase Inhibitors and Endothelial Protectors [Text] / T.A. Denisyuk // International Journal of Advanced Biotechnology and Research. – 2019. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 109-113.

На автореферат диссертации положительные отзывы предоставили следующие ученые: доктор медицинских наук, профессор Гацуря С.В., профессор кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 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 Якушева Е.Н., заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; доктор медицинских наук Яснецов В.В., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН. Авторы отзывов уделяют особое внимание, что наиболее выраженное эндотелиопротективное действие на изученных моделях патологии оказало применение розувастатина и его нанопартикулированной формы. Ученые отмечают, что для изучения фармакологической активности лекарственных средств были использованы модели коронаро-окклюзионного инфаркта миокарда у крыс, формалинового отека лапы у мышей и экссудативного воспаления по методу И.А. Ойвина у кроликов. С точки зрения авторов отзывов, интерес представляет фармакотерапевтический эффект от терапии статинами в комбинации с L-аргинином, аргиназином, ВЕС и дарбэпоэтином на модели эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Отзывы не содержат критических замечаний. По общему мнению ученых, диссертационное исследование Денисюк Татьяны Алексеевны отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а его автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается следующим образом: доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный работник высшей школы РФ Тюренок 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 работник высшей школы РФ Новиков Василий Егорович – известный ученый, занимающийся вопросами экспериментальной фармакологии, в качестве оппонента может дать обоснованную оценку работы соискателя, посвященной поиску способов повышения эффективности фармакотерапии эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции, автор ряда научных работ в сфере изучения возможностей фармакологического прекондиционирования; доктор медицинских наук, доцент Максимов Максим Леонидович – известный ученый, занимающийся вопросами фармакотерапии при различных видах острых и хронических заболеваний, в качестве оппонента может дать обоснованную оценку работы соискателя, посвященной, кроме прочего, изучению противовоспалительных, кардиопротективных и эндотелиопротективных эффектов статинов, в том числе в составе комбинированной фармакотерапии, автор ряда научных работ в сфере фармакологической коррекции артериальной гипертонии, воспалительных заболеваний, метаболических нарушений при эндотелий-ассоциированной патологии; в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» работает ряд ученых, занимающихся проблемами поиска и синтеза новых фармакологически активных соединений, их скрининга, доклинического и клинического изучения безопасности и эффективности, имеющих научные

публикации в соответствующей области, способных дать объективную оценку работы соискателя, а также определить ее научную и практическую ценность.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** концепция морфофункциональных нарушений, вызванных моделированием эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции; **предложены** оригинальные суждения по механизмам фармакологической активности изученных лекарственных средств при эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции; **доказано**, что наиболее выраженное эндотелиопротективное действие оказало применение розувастатина и его нанопартикулированной формы по сравнению с симвастатином и аторвастатином; **введены** обоснования нового перспективного направления использования ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы в сочетании с эндотелиопротекторами для реализации стратегий коррекции патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, индуцированных эндотоксиновой интоксикацией, в основе реализации механизма действия которых будет лежать патогенетическое воздействие на различные ADMA-eNOS-детерминированные механизмы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в развитии перспективных направлений в фармакологии, клинической фармакологии, состоящее в экспериментальном обосновании новых патогенетических подходов к лечению эндотоксин-индуцированной патологии; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс экспериментальных методик исследования и методов статистической обработки данных; **изложены** основные положения концепции создания нового перспективного направления использования ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы в сочетании с эндотелиопротекторами для реализации стратегий коррекции патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, индуцированных эндотоксиновой интоксикацией; **раскрыто** аддитивное действие комбинированного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с эндотелиопротекторами; **изучена** фармакологическая активность ингибиторов ГМГ-

КоА-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на фоне моделирования эндотоксин-индуцированной патологии, проявляющаяся в реализации дозозависимого эндотелиопротективного действия; **проведена модернизация** существующих методов, обеспечивающих получение новых результатов по теме диссертации.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработаны и внедрены** в деятельность учебных и научных подразделений ВУЗов новые подходы к коррекции эндотоксин-индуцированной патологии, включая перитониты, абсцессы, и другие гнойно-септические осложнения брюшной полости и малого таза, а также иные острые и хронических интоксикации, сопровождающиеся системными васкулитами и эндотелиальной дисфункцией; **определены** перспективы дальнейшей разработки комплекса профилактических мероприятий у пациентов с эндотоксин-индуцированной патологией; **создана** система практических рекомендаций по дальнейшим доклиническим и клиническим исследованиям селективного ингибитора аргиназы-2 аргиназина; **представлены** научно-практические рекомендации по дальнейшему изучению рекомбинантного дарбэпоэтина и нанопартикулированного розувастатина, а также их сочетаний.

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 фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей; **идея базируется** на исходной патогенетической близости, схожести экспериментальных и клинических факторов о токсических, ишемических и реперфузионных повреждениях миокарда и эндотелиальной дисфункции; **использовано** сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике; **установлено** отсутствие совпадений авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы**

современные методики сбора и обработки исходной информации с достаточным количеством объектов наблюдения.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования, в планировании научной работы, наборе экспериментального материала, углубленном анализе отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертационного исследования, анализе и интерпретации лабораторных и инструментальных данных, их систематизации, статистической обработке с последующим описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, публикаций по выполненной работе.

На заседании 30 мая 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Денисюк Татьяне Алексеевне ученую степень доктора медицинских 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

30 мая 2019 года

