

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 26 января 2022 г. № 02

О присуждении **Куропаткиной Татьяне Анатольевне**, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Эффекты солюбилизованного убихинола и селена на развитие монокроталин-индуцированной модели легочной гипертензии у крыс. Половые различия» по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.5. Физиология человека и животных принята к защите 24 ноября 2022 г. (протокол № 17 п.1) 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 Куропаткина Татьяна Анатольевна, дата рождения 02.02.1995.

В 2017 г. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

В 2020 г. окончила очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по направлению подготовки «Фундаментальная медицина», направленность подготовки «Фармакология, клиническая фармакология».

Работает в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», на кафедре фармакологии факультета фундаментальной медицины в должности лаборанта-исследователя (после окончания аспирантуры с 16.02.2020 г. по настоящее время).

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» на кафедре фармакологии факультета фундаментальной медицины.

Научные руководители:

Медведев Олег Стефанович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакологии, заведующий кафедрой;

Медведева Наталия Александровна, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных, ведущий научный сотрудник;

Необходимость назначения второго научного руководителя обоснована тем, что диссертация выполнена по двум научным специальностям. Часть исследований по изучению влияния препарата 1% солубилизованного убихинола и селена на гемодинамические параметры, а также изучение реактивности изолированных сегментов легочных сосудов как возможного механизма наблюдаемых эффектов проводились на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова под научным руководством Медведевой Н.А. (в аттестационное дело включена выписка из протокола заседания Ученого совета ФФМ МГУ с обоснованием назначения двух научных руководителей).

Официальные оппоненты:

Шимановский Николай Львович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова», заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева;

Тараканов Игорь Анатольевич – доктор биологических наук, доцент, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», главный научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией общей патологии кардио-респираторной системы

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России в своем положительном заключении, подписанном Веселовой Ольгой Федоровной, заведующей кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом ПО, указала, что диссертация Куропаткиной Татьяны Анатольевны «Эффекты солубилизированного убихинола и селена на развитие монокроталин-индуцированной модели легочной гипертензии у крыс. Половые различия», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.5. Физиология человека и животных, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – оценки эффектов солубилизированного убихинола и его комбинации с селеном в условиях экспериментальной легочной гипертензии у крыс с учетом половых различий. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям представленная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Куропаткина Татьяна Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.5. Физиология человека и животных.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации – 10, из них работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 4, все в журналах, индексируемых базах данных Web of Science, Scopus, и 6 тезисов в материалах российских и международных конференций. 1 статья в журнале «Экспериментальная и клиническая фармакология» общим объемом 3 страницы; в журнале «Кардиология» общим объемом 8 страниц; 1 статья в журнале «Research results in pharmacology» общим объемом 9 страниц; 1 статья в журнале «Antioxidants» общим объемом 16 страниц. В статьях представлены собственные результаты, обзор литературы и анализ результатов экспериментальных исследований, выполненных при непосредственном участии автора.

Наиболее значимые работы:

1. Абдуллаев Ш.П., **Куропаткина Т.А.**, Панькова Н.В., Артемьева М.М., Макаров В.Г., Медведева Н.А., Медведев О.С. Эффект внутривенного введения убихинола на развитие монокроталиновой формы легочной гипертензии в экспериментах на крысах Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 85, №5, С. 20–23.
2. **Куропаткина Т.А.**, Медведева Н.А., Медведев О.С. Роль селена в кардиологии. Кардиология. 2021. Т.3, №61, С. 96–104.
3. **Kuropatkina T.**, Pankova N., Medvedeva N., Medvedev O. Ubiquinol ameliorates endothelial dysfunction and increases expression of miRNA-34a in a rat model of pulmonary hypertension. Research Results in Pharmacology. 2021. V.7, №3, P. 23–31.
4. **Kuropatkina T.**, Pavlova O., Gulyaev M., Pirogov Yu., Khutorova A., Stvolinsky S., Medvedeva N., Medvedev O. Sex-Dependent Protective Effect of Combined Application of Solubilized Ubiquinol and Selenium on Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension in Wistar Rats. Antioxidants. 2022. T.11, P. 549.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

– на диссертацию: заключение организации, в которой выполнялась работа – ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины: заключение положительное, содержит рекомендацию к защите; отзыв ведущей организации – ФГБОУ ВО

КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России: отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

– на автореферат: из ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России от академика РАН, д.м.н., проф., заведующего кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета А.Г. Чучалина; из ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» от д.б.н., проф., заведующего кафедрой физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины В.Б. Кошелева; из НАО «Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова», от академика НАН Республики Казахстан, д.м.н., проф., заведующего кафедрой клинической фармакологии К.Д. Рахимова; из ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, от д.м.н., проф., заведующей лабораторией клинической и экспериментальной биофизики С.К. Соодаевой; из Сургутского государственного университета от д.м.н, проф., заведующей кафедрой патофизиологии и общей патологии Л.В. Коваленко.

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 биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.5. Физиология человека и животных.

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

Шимановский Николай Львович – специалист в области молекулярной фармакологии, возглавляет ряд научных исследований, в том числе изучение молекулярных механизмов антиоксидантной, противовоспалительной, цитотоксической активности, разработку новых лекарственных форм, изучение фармакокинетики новых соединений и известных препаратов.

Тараканов Игорь Анатольевич - специалист в области нормальной и патологической физиологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Его

исследования посвящены изучению механизмов регуляции и путей коррекции кардиореспираторных нарушений.

Работа Куропаткиной Т.А. посвящена изучению эффектов 1% солюбилизованного препарата убихинола при внутривенном введении и его сочетанного применения с селеном на основные и сопутствующие параметры развития монокроталин-индуцированной легочной гипертензии, а также выяснению половых различий в действии веществ.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Профилю работы Куропаткиной Т.А. соответствуют научные исследования кафедры фармакологии.

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

*разработана* научная идея о возможности влияния убихинола при внутривенном введении, а также его комбинации с селеном на развитие легочной гипертензии у крыс;

*доказана* способность убихинола, вводимого внутривенно в дозе 30 мг/кг оказывать протективное действие, выраженное в предотвращении гипертрофии правого желудочка сердца и увеличения массы легких, нивелировать зависимое от пола изменение реактивности изолированных легочных сосудов к вазоактивным факторам на фоне действия монокроталина. Комбинация убихинола и селена препятствует увеличению систолического давления в правом желудочке сердца у самцов;

*получены* новые данные об эффектах препарата 1% солюбилизованного убихинола, предназначенного для внутривенного введения и его комбинации с селеном на модели легочной гипертензии у крыс;

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

*установлена* способность убихинола предупреждать развитие гипертрофии ткани правого желудочка и фиброзное повреждение легких при среднетяжелом течении монокроталин-индуцированной легочной гипертензии у животных обоих полов;

**показано**, что препарат убихинола нивелирует пол-зависимое изменение реактивности изолированных легочных сосудов к вазоактивным факторам на фоне действия монокроталина;

**показаны** противовоспалительные свойства убихинола, выражающиеся в снижении экспрессии провоспалительного маркера микроРНК-34а в ткани правого желудочка сердца;

**продемонстрирована** способность комбинации убихинола и селена предотвращать увеличение систолического давления в правом желудочке сердца.

**Применительно к проблематике диссертации эффективно с получением обладающих новизной результатов использованы:** методы исследований *in vivo* - моделирование легочной гипертензии монокроталином, определение фазы цикла у самок, измерение артериального давления, МРТ исследование легких, измерение гемодинамических параметров прямым методом. Методы в условиях *in vitro* - изучение реактивности изолированных сегментов легочной артерии, ВЭЖХ определение тканевого содержания убихинола, гематологический анализ крови, спектрофотометрическое определение активности глутатионпероксидазы в гемолизате крови, определение микро-РНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ);

**показано**, что внутривенное введение препарата 1% солюбилизованного убихинола в дозе 30 мг/кг на 7 и 14 дни после инъекции монокроталина многократно увеличивает его концентрацию в печени, а внутрижелудочное введение селена в дозе 10 мкг/кг не приводит к значимому увеличению активности глутатионпероксидазы в крови;

**выявлено**, что убихинол предотвращает увеличение массы правого желудочка и легких, а также снижает частоту фиброзных повреждений в легких;

**проведена** оценка состояния эндотелия и сосудов путем анализа их реактивности: убихинол восстанавливает реактивность изолированных легочных сосудов, измененную в ходе развития монокроталин-индуцированной легочной гипертензии. У самок снижается констрикторная

реакция легочных сосудов на серотонин, у самцов увеличивается степень эндотелий-зависимого расширения;

**выявлено**, что убихинол на модели тяжелой формы монокроталин-индуцированной легочной гипертензии у самцов вызывает снижение экспрессии маркера воспаления микроРНК-34а и восстанавливает реактивность эндотелий-зависимого расширения сосудов, что может рассматриваться как возможные механизмы его протективного действия в отношении развития патологии;

**установлено**, что комбинация убихинола с селеном, вводимым внутривенно, также оказывает протективное действие на ткань правого желудочка сердца и легкие, предупреждает увеличение систолического давления в правом желудочке сердца у самцов. Применение одного селена в используемой дозе не влияет на степень развития легочной гипертензии;

**показано**, что положительный эффект комбинации препарата убихинола, вводимого внутривенно в дозе 30 мг/кг, и селена, вводимого внутривенно в дозе 10 мкг/кг, проявлялся в виде снижения систолического давления в правом желудочке сердца и массы легких был выражен у самцов, но не у самок.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что** получены данные о действии препарата 1% солюбилизованного убихинола, предназначенного для внутривенного введения, и его комбинации с селеном, на основные и сопутствующие маркеры развития легочной гипертензии, которые следует учитывать при планировании дальнейших доклинических и клинических исследований. Полученные данные могут дополнить терапевтические рекомендации для применения препаратов убихинола с высокой биодоступностью в качестве профилактической и адьювантной терапии не только легочной гипертензии, но и других кардиологических патологий, связанных с оксидативным стрессом и дисфункцией эндотелия.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**для экспериментальных работ:** результаты получены в экспериментах, выполненных на сертифицированном оборудовании;



воспроизводимость результатов исследования обусловлена большим объемом экспериментального материала;

*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; сравнение 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 выполняла анализ данных литературы по теме диссертационной работы, проводила экспериментальные исследования, анализ и обобщение полученных результатов, участвовала в подготовке и публикации статей и тезисов докладов. Вклад соискателя является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от экспериментально-теоретической реализации поставленных задач до обсуждения результатов в научных публикациях.

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 26 января 2023 года диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи, имеющей значение для развития фармакологии, клинической фармакологии и физиологии человека и животных – изучение эффектов и механизмов влияния убихинола при внутривенном введении и его комбинации с селеном, вводимым внутривенно, на развитие монокроталин-индуцированной легочной гипертензии у самцов и самок крыс, выявление половых различий – присудить Куропаткиной Татьяне Анатольевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 19 докторов наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (д.м.н. - 10, д.б.н. – 9), 3 доктора наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных (д.б.н. - 3), участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 22, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного  
совета 24.1.183.01  
академик РАН



Сергей Борисович Серединин

Ученый секретарь  
диссертационного  
совета 24.1.183.01  
профессор



Елена Артуровна Вальдман

26 января 2023 г.

