

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

УТВЕРЖДАЮ

**Проректор по научно-
исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)
к.м.н., доцент
Д.В. Бутнару**



« 08 » 02 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертации Гармаш Оксаны Юрьевны
на тему «Механизмы нарушения окислительно-восстановительной
активности и функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца
и их патогенетическая коррекция», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности
14.03.03 – Патологическая физиология**

Актуальность темы исследования. Несмотря на стремительное развитие высоких технологий и персонализированных подходов в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), она продолжает занимать лидирующее место среди причин смерти и инвалидизации трудоспособного населения во всем мире. Возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции при ИБС тесно связано с окислительным стрессом, нарушением продукции оксида азота (NO) и гиперхолестеринемией. Продолжается поиск новых сочетаний препаратов, не только снижающих уровень холестерина в крови, но и обладающих антиоксидантным действием. В настоящее время известно, что ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины обладают гипохолестеринемическим действием, влияют на продукцию NO и ингибируют АФК. Однако по данным литературы отмечается, что длительное применение статинов сопровождается снижением содержания

эндогенного антиоксиданта коэнзима Q_{10} , необходимого для поддержания нативного состояния ЛПНП. В связи с этим диссертационное исследование О.Ю. Гармаш, в котором проведено патогенетическое обоснование комплексного подхода в коррекции эндотелиальной дисфункции при сочетании ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с антиоксидантом эндогенного происхождения коэнзимом Q_{10} и изучение их совместного влияния на регуляцию обмена холестерина, оксидативный стресс и NO-образующую функцию эндотелия, является актуальным.

Новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором установлены механизмы метаболических и функциональных нарушений: некомпенсированное образование продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах, сопровождающееся окислительной модификацией липопротеинов низкой плотности и нарушением активности ферментов антиокислительной защиты клеток у больных ишемической болезнью сердца стенокардией напряжения II функционального класса. О.Ю. Гармаш показана роль нарушенного метаболизма оксида азота в генезе вазоконстрикторных проявлений сосудистой системы в условиях развившегося окислительного стресса. Впервые проведен межсистемный анализ (ПОЛ-метаболизм NO), функциональных и других биохимических показателей.

Автором патогенетически обоснована комплексная терапия, включающая ингибитор синтеза холестерина – аторвастатин и ингибитор ГМГ-КоА редуктазы антиоксидант эндогенного происхождения - коэнзим Q_{10} , и доказана ее большая эффективность на основании сравнительного анализа данных функциональных и метаболических показателей у больных с ИБС стенокардией напряжения II ФК.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Гармаш О.Ю. использовала сравнительный анализ функциональных данных и метаболического статуса у пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса. Автором данного исследования установлена роль окислительно-восстановительных процессов в

нарушении продукции оксида азота как патогенетического звена дисфункции эндотелия сосудов и микроциркуляторной гемодинамики. Определены специальные маркеры для ранней профилактики последствий дисфункции эндотелия и повреждения кардиомиоцитов, что может быть использовано при мониторинговании пациентов с данной патологией. Разработана, патогенетически обоснована и использована методология комплексного лечения, включающая помимо традиционных препаратов ингибитор синтеза холестерина и антиоксидант коэнзим Q10. Показана эффективность комплексного лечения по данным функциональных и метаболических исследований.

Внедрение разработанного методического подхода, применения биохимических показателей для оценки степени тяжести и лечения ИБС стенокардии напряжения II функционального класса, позволяет более эффективно оценивать проводимую терапию, и существенно сокращать материальные и временные затраты на лечение пациента.

Выводы диссертации научно обоснованы, базируются на анализе достаточного количества материала с применением современных методов исследования, адекватны поставленной цели и задачам научной работы, что позволяет рекомендовать полученные данные к использованию в практическом здравоохранении. Весь клинический материал статистически обработан. Результаты диссертационной работы широко обсуждены в печати и на различных научных форумах.

Автором разработаны практические рекомендации по применению результатов диссертационного исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 5 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним. Получен патент № 2737416 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61К 31/4025, А61Р 9/10. Способ диагностики и

лечения эндотелиальной дисфункции при метаболических нарушениях у больных с ишемической болезнью сердца второго функционального класса.

Замечания. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные для восприятия предложения. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Полученные данные, изложенные в диссертационной работе, могут быть использованы в фундаментальной (патофизиологии), и конечно же в клинической медицине (кардиология). Предложенный подход к установлению наиболее оптимального спектра диагностических исследований может быть использован для совершенствования терапии, доступных и безопасных биохимических и функциональных методов, направленных на повышение эффективности лечебно-профилактических программ лечения и профилактики ИБС.

Заключение. Диссертационная работа Гармаш Оксаны Юрьевны на тему «Механизмы нарушения окислительно-восстановительной активности и функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца и их патогенетическая коррекция» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03- патологическая физиология, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком современном методическом уровне, в которой содержится решение актуальной задачи по разработке новых подходов к совершенствованию диагностических мероприятий, направленных на повышение качества лечения ИБС.

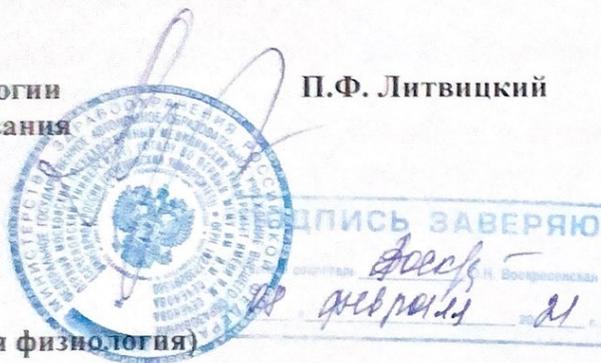
По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и реализации результатов работа О.Ю. Гармаш соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842, в части требований, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 –патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию О.Ю. Гармаш заслушан и утвержден на заседании кафедры патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол № 11 от 5 февраля 2021 г.).

Заведующий кафедрой патофизиологии
Института биодизайна и моделирования
сложных систем ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет),
д. м. н., чл.-корр. РАН, профессор
(14.03.03 (14.00.16) – патологическая физиология)

П.Ф. Литвицкий



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет))

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (499) 248-05-53, 8 (495) 609-14-00, сайт: <http://www.sechenov.ru>

Электронная почта: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru

В диссертационный совет Д 208.038.02

При федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(350063, г. Краснодар, улица Седина, дом 4)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

По диссертации Гармаш Оксаны Юрьевны на тему «Механизмы нарушения окислительно-восстановительной активности и функции эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца и их патогенетическая коррекция», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Полное и сокращенное название ведущей организации	Полное наименование: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Сокращенное наименование: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	РЕКТОР Петр Витальевич Глыбочко академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы	Бутнару Денис Викторович кандидат медицинских наук, доцент Медицинские науки Специальность 14.01.23 - Урология Проректор по научно-исследовательской работе федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Согласен на обработку персональных данных
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Литвицкий Петр Францевич член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук заведующий кафедрой патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Список основных публикаций работников	1. The effects of dpp4 inhibitors on lipid status and blood pressure in rats with diabetes mellitus type 2.- Bolevich

<p>ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<p>St., Draginic N., Andjic M., Jeremic N., Bolevich Se., Litvitskiy P., Jakovljevic V.- Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. – 2019. - vol.20(4).- p.301-307.</p> <p>2. The effect of the chronic administration of dpp4-inhibitors on systemic oxidative stress in rats with diabetes type 2. – Bolevich St., Milosavljevic I., Draginic N., Andjic M., Jeremic N., Bolevich Se., Litvitskiy P., Jakovljevic V.- Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. – 2019.- vol.20(3).- p.199-206.</p> <p>3. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции.- Литвицкий П.Ф. Регионарное кровообращение и микроциркуляция.-2020.-Т.19,№1 (73).-С.82-92.</p> <p>4. Prolonged perfusion of rat brain with a high oxygen tension solution, without oxygen carriers and with an external normal barometric pressure Tezikov, E.B., Pirozhkov, S.V., Litvitskiy, P.F., Karateev, S.L., Journal of Neuroscience Methods, 2020, 331, 108507</p> <p>5. The relationship between oxidative stress and cytogenetic abnormalities in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Zhevak, T., Shelekhova, T., Chesnokova, N., Tsareva, O., Chanturidze, A., Litvitskiy, P., Andriutsa, N., Samburova, N., Budnik, IExperimental and Molecular Pathology. 2020;116,104524.</p>
---	---

Адрес ведущей организации

Индекс	119991
Объект	ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Город	Москва
Улица	ул. Трубецкая
Дом	д.8, стр. 2
Телефон	+7 (499) 248-05-53
e-mail	rektorat@sechenov.ru
Web-сайт	https://sechenov.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научно-исследовательской работе
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
 Минздрава России (Сеченовский Университет)
 кандидат медицинских наук, доцент



Д.В. Бутнару

21.12.2020