

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.208.072.05 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20.06.2022 г. № 6

О присуждении **Габдрахмановой Инге Данировне**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация **«Гепатопротекция тетрахлорметан-индуцированных повреждений у взрослых и старых крыс комплексным соединением янтарной кислоты с 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом»** по специальности 14.03.03 – патологическая физиология принята к защите 11.04.2022 протокол №6 диссертационным советом Д 208.072.05 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 105/нк от 11.04.2012 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель **Габдрахманова Инга Данировна**, 1975 года рождения, в 2016 г. окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В период подготовки диссертации (с 2017 г. по 2020 г.) **Габдрахманова Инга Данировна** являлась очным аспирантом кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в должности врача-невролога Республиканского эпилептологического центра ГБУЗ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова.

Диссертация выполнена на кафедре патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Еникеев Дамир Ахметович – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Цыган Василий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации – дал положительный отзыв на диссертацию. Имеющиеся замечания не снижают научно-практической значимости исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертации. В отзыве есть вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы;

Архипенко Юрий Владимирович – доктор биологических наук, профессор, ведущий эксперт факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.

Ломоносова» - дал положительный отзыв на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении (протокол № 2 от 18 апреля 2022 г.), подписанном Гребневым Дмитрием Юрьевичем -доктором медицинских наук, доцентом, заведующим кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, и утвержденном ректором Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктором медицинских наук, профессором, член-корр. РАН Ковтун Ольгой Петровной, указала, что диссертационная работа Габдрахмановой Инги Данировны «Гепатопротекция тетрахлорметан-индуцированных повреждений у взрослых и старых крыс комплексным соединением янтарной кислоты с 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством профессора, доктора медицинских наук, профессора Еникеева Дамира Ахметовича, содержащей новое решение актуальной научной задачи – патогенетическое обоснование применения сукцината 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила для коррекции структурно-функциональных нарушений печени при поражении взрослых и старых крыс тетрахлометаном, имеющей существенное значение для специальности патологическая физиология и соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.13г. (в ред. от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским

диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Принципиальных замечаний не возникло. В отзыве содержатся вопросы, на которые в процессе дискуссии соискатель дал развернутые ответы.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Цыган Василий Николаевич и доктор биологических наук, профессор Архипенко Юрий Владимирович ведущие специалисты в области патологической физиологии, известные своими работами, по тематике, представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе из них 5 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Публикации посвящены вопросам гепатопротекции, нового изучаемого препарата 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил, полученного методом клатрирования (комплексобразования) на старых и взрослых крысах. Исследование экспериментальных материалов, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 2, 3 печатных листа и содержит 80 % авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 90,9 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Влияние комплексных соединений метилпроизводных 5-гидроксиурацила с янтарной кислотой на антиоксидантную систему и морфофункциональное состояние печени старых крыс при воздействии

- тетрахлорметана / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, И.Д. Габдрахманова [и др.] // Патогенез. – 2017. – Т. 15. – №2. – С. 52-56.
2. Влияние сукцината 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила на антиоксидантную систему и свободнорадикальные процессы в печени взрослых и старых крыс при воздействии тетрахлорметана / И.Д. Габдрахманова, В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, А.Р. Гимадиева // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 2018. Т. 62. №3. – С. 56-60.
3. Габдрахманова, И.Д. Применение сукцината 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила для гепатопротекции у крыс в позднем онтогенезе / И.Д. Габдрахманова, В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев // Аллергология и иммунология. – 2017. Т. 18. №3. С. 189.
4. Защита печени оксиметилурацилом и производными янтарной кислоты при воздействии в эксперименте тетрахлорметана / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, Д.В. Срубилин [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т. 61. – №3. – С. 97-102.
5. Церебро-гепатопротекторная активность комплексного соединения янтарной кислоты с 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом при экспериментальной интоксикации натрия нитритом / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, И.Д. Габдрахманова [и др.] // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 2018. Т. 62. №4. – С. 163-167.
6. Химически индуцированные повреждения печени и их коррекция производными янтарной кислоты и урацила / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, О.А. Еникеев, И.Д. Габдрахманова. - Уфа: Изд. ООО «Полиграфдизайн», 2018. - 220 с.
7. Патент №2584553 С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/28. Устройство для моделирования отравления угарным газом мелких лабораторных животных: №2015104229/14 / А.А. Кубатиев, В.В. Александрин, Д.А. Еникеев [и др.]; заявл. 09.02.2015; опубл. 20.05.2016.

8. Поражения ядовитыми техническими жидкостями / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, И.Д. Габдрахманова // В кн.: Химические поражения организма. - 4-е изд. испр. и доп. - Уфа: Изд. ООО «Полиграфдизайн», 2017. - С. 168-191.
9. Alcoholic hepatitis. Алкогольный гепатит / Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин, И.Д. Габдрахманова [и др.] // В кн.: Pathology of liver. Gall bladder and pancreas. Патология печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. - Уфа: Изд. ООО «Полиграфдизайн», 2019. - С. 35-40.
10. Epilepsy. Эпилепсия/ Д.А. Еникеев, И.Д. Габдрахманова // В кн.: Pathology Nervous system. Патология нервной системы. - Уфа, 2017. С. 138-139.
11. Gall Bladder and bile duct – anatomy. Желчный пузырь и желчный проток – анатомия / Д.А. Еникеев, С.А. Еникеева, И.Д. Габдрахманова [и др.] // В кн.: Pathology of liver, gall bladder and pancreas. Патология печени, желчного пузыря и поджелудочной железы». - Уфа: Изд. ООО «Полиграфдизайн», 2019. - С. 84-86
12. Infections and infestations. Инфекции и инвазии / Д.А. Еникеев, С.А. Еникеева, И.Д. Габдрахманова [и др.] // Pathology of liver, gall bladder and pancreas. Патология печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. - Уфа: Изд. ООО «Полиграфдизайн», 2019. - С. 68-75.
13. Габдрахманова, И.Д. «Гепатопротекция тетрахлорметан-индуцированных повреждений у взрослых и старых крыс комплексным соединением янтарной кислоты с 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом» / И.Д. Габдрахманова // В кн.: Типовые патологические процессы: Современные тренды в науке: Сб. трудов, посвящ. 130-летию кафедры патофизиологии Императорского (государственного) Томского университета - Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета/ под ред. Член-корр. РАН, О.И. Уразовой – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2020. - С. 33 – 34.
14. Габдрахманова, И. Д. Защита печени комплексным соединением сукцинат-1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила при тетрахлорметан-индуцированном повреждении у взрослых и старых крыс / И.Д.

Габдрахманова, В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев – Томск: Печатная мануфактура, 2020. – С. 35-36.

15. Мышкин, В. А. Морфофункциональные нарушения при токсическом поражении печени взрослых и старых крыс тетрахлорметаном и коррекция их комплексным соединением янтарной кислоты 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, И.Д. Габдрахманова – Томск, 2020. – С. 86.

16. Применение сукцината 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила для коррекции токсического поражения у старых крыс / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев, И.Д. Габдрахманова [и др.] // 90 лет НИИ ЭПИТ АНА: Материалы юбилейной научно-практ. конф., 21-22 сентября 2017 г. - Сухум, Абхазия. - С. 512-521.

17. Gabdrakhmanova, I.D. «Structural and functional disorders in toxic liver damage of adult and old rats and complex action of succinic acid compound with 1,3,6-trimethyl-5-hydroxyuracil» / I.D. Gabdrakhmanova, V.A. Myshkin, D.A. Enikeyev // Abstract 22nd conference of young researchers: Материалы международной 22-ой конференции молодых исследователей, 2020 г. - Санкт-Петербург.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Галагудза Михаила Михайловича – доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН, директора Института экспериментальной медицины, главного научного сотрудника НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующего кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Кубышкина Анатолия Владимировича – доктора медицинских наук, профессора, проректора по научной деятельности, заведующего кафедрой общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени Вернадского»;

Овсянникова Виктора Григорьевича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сашенкова Сергея Львовича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой Нормальной физиологии имени академика И.М. Захарова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Стрельченко Юрия Игоревича – доктора медицинских наук, доцента, профессор кафедры патологической физиологии им. проф. Н.Н. Транквилиати Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики;

Тажибаевой Дамиры Сабировны – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии им. В.П. Корпачева, «Медицинский университет Астана» г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

Уразовой Ольги Ивановны – доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН, заведующего кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Фролова Бориса Александровича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Храмых Татьяны Петровны - доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Юшкова Бориса Германовича – доктора медицинских наук, профессора член-корр. РАН, заведующего лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН, профессора кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ефремова А.В. – доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН, Руководителя АНО «Международная оздоровительная клиника».

Отзывы на автореферат содержат высокую оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– разработаны новые принципы лекарственной гепатопротекции при отравлении тетрахлорметаном взрослых и старых крыс с помощью

комплексного препарата янтарной кислоты 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом, синтезированного методом клатрирования (комплексообразования) в Уфимском институте химии РАН;

- предложен новый эффективный для старших возрастных групп гепатопротектор сукцинат-1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил при отравлении тетрахлорметаном;

- показано, что сукцинат и составляющие его компоненты проявляют антирадикальную/антиоксидантную активность сопоставимую с аналогичной активностью референтных препаратов ионола (дibuнола) и токоферилхинона в модельных системах различной сложности;

- доказана перспективность нового гепатопротектора у взрослых и старых организмов при остром отравлении тетрахлорметаном.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана высокая эффективность нового препарата сукцинат 1,3,6- триметил-5-гидроксиурацила;

установлены различия в тетрахлорметан-индуцированном усилении активности перекисного окисления липидов и угнетении системы антиоксидантной защиты в органах и тканях взрослых и старых крыс, образуя у взрослых убывающий ряд в следующей последовательности: печень > эритроциты > полушария головного мозга, а у старых крыс: эритроциты > печень > полушария головного мозга;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы патофизиологические, биохимические, морфологические методы;

получены новые оригинальные данные морфофункциональных изменений в печени и существенных биохимических сдвигов на модели тетрахлорметанового гепатита;

раскрыты механизмы гепатозащитного действия сукцинат 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила, которые заключаются в повышении активности антиоксидантных свойств, антитоксического действия и антигипоксической активности препарата;

изучены механизмы гепатозащитного действия сукцинат-1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила у взрослых и старых крыс, которые влияли на процессы ПОЛ, а также на ферментные и неферментные системы антиоксидантной защиты;

проведена модернизация изучаемого препарата, который оказался более эффективным, чем его составляющие элементы, и не уступает по эффективности гепатозащитного действия эталонному препарату силимарину у взрослых, превосходя его по ферментативным и функциональным показателям у старых крыс;

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

обоснована актуальность коррекции нарушений баланса в системах «перекисное окисление-антиоксидантная защита» у взрослых и старых крыс на раннем этапе тетрахлорметан-индуцированного поражения печени сукцинатом 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила, обладающего антиоксидантным действием;

показано, что применение сукцината 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила у взрослых и старых крыс для коррекции деструктивно-некротического эффекта тетрахлорметана способствует сохранению структурной целостности печени, ослабляя некроз гепатоцитов, что подтверждается сдерживающим влиянием препарата на развитие гиперферментемии и экстремальное повышение активности урокинаказы;

разработаны и внедрены новые препараты янтарной кислоты в соединении с урацилом, которые оказались более эффективными, чем его составляющие;

определены перспективы применения нового изученного препарата сукцинат-1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил при остром отравлении тетрахлорметаном у взрослых и старых крыс;

материалы диссертации внедрены в научно-практическую деятельность Башкирского государственного медицинского университета, ИОХ РАН;

новые научные представления об особенностях морфофункциональных изменений в печени и существенных биохимических сдвигах при тетрахлорметановом гепатите внедрены в учебную деятельность кафедр патологической физиологии, биохимии, судебной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: результаты получены на современном сертифицированном и калиброванном оборудовании, выполнены в достаточном объёме, отображены корректно и соответствуют фактическому объёму проведённых исследований;

в теории выявлены свойства нового гепатопротектора на основе янтарной кислоты;

идея базируется на основе поиска новых эффективных гепатопротекторов;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, подбор объектов наблюдения, анализа предыдущих научных работ, сделан в соответствии с требованиями и правилами проведения современного эксперимента;

использованы корректные методики статистического анализа результатов и сбора литературных данных;

установлено, что полученные в диссертации результаты согласуются и существенно дополняют современные научные данные об острых отравлениях организма человека.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения экспериментального исследования. Автор принимал личное участие в постановке цели и задач диссертационного исследования. Автор выполнил всю экспериментальную работу, провел обработку, статистический анализ и оформил результаты диссертационного исследования. Анализ литературных источников по проблематике диссертации, сопоставление и обоснование полученных результатов с данными литературы, написание текста диссертации и автореферата выполнены лично автором. Соискатель принимал участие в подготовке научных публикаций и представлении результатов диссертационной работы на научных конференциях и симпозиумах.

Диссертационным советом сделан вывод, что диссертация Габдрахмановой Инги Данировны на тему: «Гепатопротекция тетрахлорметан-индуцированных повреждений у взрослых и старых крыс комплексным соединением янтарной кислоты с 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, соответствующей критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, в диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и (или) источник заимствования.

На заседании 20 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Габдрахмановой Инге Данировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 5 докторов наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» присуждение ученой степени – 17, «против» присуждения ученой степени – 3, действительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН



Порядин Геннадий Васильевич

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент



Кузнецова Татьяна Евгеньевна

21.06.2022 г.

