

О Т З Ы В

**официального оппонента доктора биологических наук, профессора
Архипенко Юрия Владимировича**

на диссертацию **Габдрахмановой Инги Данировны** на тему:
**«Гепатопротекция тетрахлорметан-индуцированных повреждений у
взрослых и старых крыс комплексным соединением янтарной кислоты с
1,3,6-триметил-5-гидрок-сиурацилом»**, представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 –
патологическая физиология

Тетрахлорметан (четырёххлористый водород) является известным химикатом, который применялся и применяется в качестве растворителя, средства пожаротушения, хладагента и т.д. Его распространение ограничивается из-за высокой токсичности, которая, тем не менее, не является причиной полного исключения его использования в хозяйственной деятельности. В связи с этим остается востребованным поиск средств защиты и профилактики отравлений тетрахлорметаном. Одним из патогенетических звеньев большинства процессов отравления организма является активация свободнорадикальных процессов и ингибирование системы антиоксидантной защиты. С этой точки зрения вполне логичным способом защиты от токсических повреждений является применение препаратов, обладающих антиоксидантной активностью. Именно этот подход использовала соискатель для подтверждения свободнорадикальной природы токсического действия тетрахлорметана, а также для обоснования применения нового антиоксидантного препарата в качестве защиты от отравляющего эффекта CCl_4 . Вторым звеном патогенеза многих отравлений является участие гипоксического компонента, угнетающего многие метаболические процессы. Эти факты стали методологической основой проведенного И.Д.Габдрахмановой исследования. Возрастной аспект данной проблемы также вызывает интерес, поскольку, как известно, старение организма также сопровождается активацией перекисного окисления липидов и снижением активности антиоксидантных защитных систем, в связи с чем чувствительность стареющего организма к токсическим воздействиям

особенно повышена. Этими обстоятельствами обусловлена очевидная актуальность представленной к защите диссертации.

Структура диссертации соответствует всем необходимым требованиям. В ее составе есть введение, литературный обзор, раздел с изложением основных материалов и методов исследования, пять глав с описанием полученных результатов, имеется раздел обсуждения полученных результатов с общим заключением, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список цитированных источников. Работа изложена на 163 страницах, содержит 54 таблицы и 19 рисунков. Список использованной литературы включает 197 отечественных и 68 зарубежных источников.

Достаточно ясное введение, анализирующее основные моменты состояния проблемы на сегодняшний день, логично завершается формулировкой цели и задач исследования.

В детальном обзоре литературы по теме диссертации приводятся сведения из опубликованных источников, касающиеся роли и состояния печени при отравлении химическими веществами, возможные подходы к коррекции наблюдающихся нарушений. Подробно анализируется роль окислительного стресса в патогенезе отравлений, в частности, возможные источники свободных радикалов, эндогенные и экзогенные компоненты защитной антиоксидантной системы организма. Автора диссертации интересовал возрастной аспект токсикологических проявлений, особенно в старческом возрасте, поэтому в обзоре отдельный раздел посвящен этой проблеме и возможностям фармакотерапии. В целом, обзор свидетельствует о глубокой теоретической подготовке автора диссертации к проведению исследовательской работы по указанной теме. Одним из положительных качеств литературного обзора является цитирование большого количества отечественных работ, однако минусом является отсутствие работ последних лет.

И.Д.Габдрахманова выполнила экспериментальное исследование с использованием лабораторных животных и опытов *in vitro*. Комплекс

примененных методов говорит о скрупулезном подборе материальной базы, продуманной компоновке экспериментальных серий, освоении широкого комплекса физиологических, гистологических и биохимических методов, которые в совокупности могут свидетельствовать о патофизиологичности исследования. Представленные результаты подверглись грамотной статистической обработке. Следует отметить, что отдельные методические детали опытов изложены в соответствующих разделах результатов, что может быть удобно читателю, чтобы не возвращаться к соответствующему разделу диссертации.

Полученные результаты представлены в пяти главах (в автореферате они сконцентрированы до трех разделов). Первая из них (в структуре диссертации глава №3) посвящена изучению влияния комплексного соединения 5-гидроксиурацила с сукцинатом и двух других метилпроизводных 5-гидроксиурацила на резистентность стареющего организма к острой гипоксии и действию хлорированных углеводов. В этой главе представлены данные о влиянии нескольких производных урацила на выживаемость мышей при действии различных форм гипоксии. Показано, что наиболее эффективную защиту оказывает именно комплекс сукцината с 1,3,6-триметил-5-гидрок-сиурацилом, причем это действие сравнимо с известным антигипоксическим препаратом мексидолом. При изучении токсических эффектов тетрахлорметана и дихлорэтана установлено, что наибольшую противотоксическую активность проявляли известные препараты мексидол и дибунол, а также исследуемое комплексное соединение 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила с сукцинатом. Таким образом, для дальнейших исследований был выбран последний препарат как наиболее эффективный, сочетающий в себе как антигипоксическое, так и противотоксическое действие.

Следующая глава №4 посвящена более детальному изучению гепатопротекции при тетрахлорметан-индуцированных повреждениях у взрослых и старых крыс комплексным соединением янтарной кислоты с

1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом. Рассматривать этот вопрос автор начинает с выяснения роли прооксидантных и антиоксидантных процессов, в частности, используя коэффициент К, отражающий их соотношение. В приводимых таблице и диаграмме №4.1, кроме этого коэффициента, фактически на основе биохимического анализа доказывается наличие выраженных признаков гепатотоксичности использованного тетрахлорметана. Далее автор рассуждает о возможности проявления этих признаков на гистологическом уровне, однако пока не приводит данные на этот счет (они будут представлены в одной из следующих глав). В главе 4 представлены результаты исследования про- и антиоксидантных систем в печени, головном мозге и эритроцитах при гепатотоксическом действии четыреххлористого углерода у взрослых и стареющих животных.

В отдельном разделе этой главы представлены материалы по изучению антирадикальной активности производных урацила в моделях *in vitro* на тканевых гомогенатах и при окислении этилбензола. Полученные результаты с очевидностью свидетельствуют о наличии антиоксидантных свойств у этих соединений.

Глава №5 посвящена исследованию противогипоксической и антиокислительной активности метилпроизводных урацила (препараты 1 и 3) при экстремальных состояниях у животных разного возраста. В ней в основном изложена методическая часть исследований по гипоксии и опытов *in vitro*, а также описание полученных результатов в модельных экспериментах. Здесь автор допускает дублирование: уже встречавшееся в главе №3 обсуждение таблицы А.С.Лосева. Нет слов, цитируемая работа этого автора полезна для интерпретации получаемых результатов в диссертационном исследовании И.Д.Габдрахмановой, но всё же повторное представление одной и той же концепции считаю излишним. Резюме в конце главы содержит данные модельных опытов, которые свидетельствуют об отсутствии или очень низкой антиоксидантной активности исследуемых препаратов в модельных системах *in vitro*, которые «не дотягивают» до

позитивных качеств известных антиоксидантов. Тем не менее, это не снижает перспективности их использования *in vivo*, где они проявляют достаточно высокую антиоксидантную и антигипоксическую активность.

Следующая глава озаглавлена «Влияние комплексных соединений сукцината с 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом (соединение 1), 3,6-диметил-5-гидроксиурацилом (соединение 2) и других гепатопротекторов на метаболизм и гистологическую структуру печени взрослых и старых крыс при отравлении тетрахлорметаном». Описаны особенности биохимического профиля печени и сыворотки крови взрослых и стареющих крыс.

Наконец, последняя глава с изложением полученных результатов (глава №7) – Соединения янтарной кислоты с метилпроизводными урацила в качестве антиоксидантных средств при активации ПОЛ гипоксическим фактором у крыс разного возраста. На стр.116 есть фраза, которая не имеет отношения к получаемым в данном разделе результатам: «Препараты 1 и 3 проявляют наибольшую антиоксидантную активность через 1 час и 3 часа инкубации, которая падает к 6-му часу». И далее о ПОЛ в гомогенате мозга, который якобы инкубировали (ведь никакой инкубации не проводилось). И чуть позднее написано: «Стоит заметить, что мексидол в дозе 50 мг/кг за 30 минут до гипоксического эпизода достоверно повышает активность фермента на 58,6% по сравнению с контролем». Но ведь никакой активности фермента пока не измерялось.

Данные нескольких таблиц в этом разделе никак в тексте не представляются и не обсуждаются.

В ряде таблиц достоверность различий указывается в обоих сравниваемых столбцах данных, хотя это не принято.

Показав, что исследуемые препараты повышают активность Г-6-ФДГ, автор заключает, что они проявляют антиоксидантное действие, однако этот фермент непосредственно не участвует в свободнорадикальных реакциях.

Из шести страниц следующего раздела «Обсуждение полученных результатов. Общее заключение» 4,5 страницы посвящено рассуждениям

обзорного характера и лишь последние 1,5 страницы относятся к полученным автором результатам.

На основе полученных в данном исследовании данных, а также в результате их обсуждения автором сформулированы выводы, к которым принципиальных замечаний не возникло. В последнем выводе говорится о токоферилхиноне, который в работе не использовался. Выводы соответствуют поставленным цели и задачам.

Сформулированные автором положения, выводы и рекомендации, которые она выносит на защиту, вполне обоснованы всем комплексом полученных данных, проведенным их анализом и обсуждением. Положения, выводы и рекомендации достоверны и отражают новизну проведённой работы и ее оригинальность. Диссертация не лишена опечаток, но это не влияет на смысловую значимость текста.

Сделанные в данном отзыве замечания относятся, главным образом, к оформлению диссертации и не должны повлиять на принципиально положительную оценку всей диссертационной работы.

Автореферат отражает основное содержание диссертации, а опубликованные работы соответствуют различным фрагментам исследования.

Апробация отдельных разделов диссертации проводилась на научных конференциях и путем публикации результатов в рецензируемых научных изданиях.

Относительно общего впечатления от диссертации И.Д.Габдрахмановой следует отметить, что ею выполнено весьма объемное, интересное и оригинальное исследование, которое имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. Не зря автор пытается сформулировать практические рекомендации, хотя в основном это относится к методическим аналитическим подходам, которые могут быть использованы в диагностических целях. Что касается применения комплексного соединения янтарной кислоты с 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацилом для человека на

практике, то в этих целях следует провести еще большую исследовательскую клиническую работу.

В заключение можно сделать вывод о том, что диссертация Габдрахмановой Инги Данировны «Гепатопротекция тетрахлорметан-индуцированных повреждений у взрослых и старых крыс комплексным соединением янтарной кислоты с 1,3,6-триметил-5-гидрок-сиурацилом» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Еникеева Дамира Ахметовича, содержащей новое решение актуальной научной задачи выяснения гепатотоксичности тетрахлорметана и поиска гепатопротекторов, имеющей существенное значение для патологической физиологии.

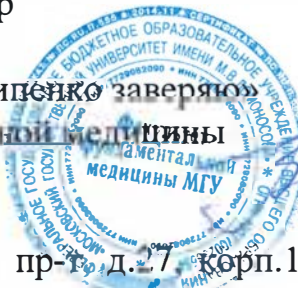
Таким образом, представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 21.03.2021 г.), а соискатель Габдрахманова Инга Данировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология.

Ведущий эксперт
факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»,
доктор биологических наук
(14.03.03 - патологическая физиология,
03.01.02 - биофизика), профессор



Ю.В.Архипенко

30 мая 2022 г.
«Подпись д.б.н., проф. Ю.В.Архипенко заверяю»
Декан факультета фундаментальной медицины
МГУ имени М.В.Ломоносова
академик РАН



В.А.Ткачук

119991 Москва, Ломоносовский пр-т, д.27, Корп.1, Тел. 8-495-932-88-14, e-mail: arkhipenko@fbm.msu.ru, сайт: <http://www.fbm.msu.ru/>