

**«Утверждаю»**

Ректор ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,

член-корр. РАН, д.м.н., профессор

О.П. Ковтун

2022 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

## Актуальность научного исследования

Рецензируемая диссертационная работа посвящена актуальной проблеме - разработке путей коррекции регенераторных процессов в печени после ее повреждения в условиях старения организма.

Всемирная организация здравоохранения ежегодно отмечает увеличение доли заболеваний печени, вызываемых ксенобиотиками. Номенклатура гепатотоксических средств и объемы их производства растут из года в год, и неизбежно будут расти еще неопределенное время. Серьезной проблемой в гепатологии являются лекарственные поражения печени. В связи с этим медикаментозная терапия у лиц пожилого возраста, имеющих сниженные функциональные резервы печени, связана со значительными ограничениями и трудностями. Известно, что при старении организма происходит снижение

количества стволовых клеток в организме, уменьшение их чувствительности к стимулирующим пролиферацию факторам, что определяет количественные и качественные отличия в течении регенераторного процесса в старом организме. Многими авторами отмечено уменьшение антитоксической, антиокислительной, синтетической функции, снижение регенеративных возможностей печени на фоне повышения прооксидантной активности. Это определяет особенности регенерации в старом организме. В связи с этим представляется вполне обоснованным выбор диссертанта в проведении исследования на животных разного возраста. Получившая в геронтологии признание концепция свободнорадикальных механизмов старения предполагает, что свободные радикалы могут играть важную роль в патогенезе химического поражения печени в стареющем организме.

Поэтому обнаружение у нового производного пиримидина-1,3,6 способности влиять на процессы перекисного окисления липидов, а также на ферментные и неферментные системы антиоксидантной защиты позволило предположить его эффективность в качестве гепатопротекторного средства. К таким препаратам может быть отнесено и новое комплексное соединение «янтарная кислота+1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил» (сукцинат 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил).

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

В России экономические потери, связанные с лечением больных гепатитами В и С, составляют более 700 млн. рублей в год (Онищенко Г.Г., 2003). Не менее серьезной проблемой в гепатологии являются лекарственные поражения печени. Любая экзоагрессия, проявляющаяся инфекционным, химическим или другим воздействием на организм, сопровождается острым нарушением антитоксической функции печени. В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени, программа комплексной терапии включает патогенетическое звено, направленное на

адекватную коррекцию универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

На экспериментальной модели тетрахлорметан-индуцированного поражения печени взрослых и старых крыс изучено влияние комплексного соединения сукцината с 1,3,6-триметил-5- гидроксиурацилом на структурно-функциональное состояние печени крыс в позднем онтогенезе в комплексе с оценкой функционирования систем «Перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» и влияние на процессы свободно-радикального окисления в модельных системах. Установлено благоприятное действие комплексного соединения на структурную целостность печени старых крыс и корригирующее влияние на деструктивно-некротические эффекты тетрахлорметана. Определены интегральные показатели дисбаланса в системах перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты в печени, полушариях головного мозга и эритроцитах взрослых и старых крыс, что позволило сравнить их активность у взрослых и старых особей на начальном этапе токсогенеза.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Выявлено определенное преимущество сукцината 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила по сравнению с отдельными его составляющими, выражающееся в большей полноте гепатозащитного действия и эффективности коррекции метаболических нарушений у старых крыс. Обнаружено, что в механизмах гепатозащитного действия сукцината 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила у взрослых и старых крыс имеет значение его влияние на процессы перекисного окисления липидов, а также на ферментные и неферментные системы антиоксидантной защиты. Полученные результаты могут быть использованы при оценке

патогенетической значимости свободнорадикальных механизмов токсического действия химических факторов производственной среды на печень у лиц старших возрастных групп. Обнаруженное потенцирование сукцинатом антиоксидантных эффектов и противогипоксической активности метилпроизводных-5-гидроксиурацила позволяет на этой основе вести поиск новых эффективных препаратов.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедрах: фармакологии с курсом клинической фармакологии, патологической физиологии, мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф БГМУ, биологической химии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, ЦНИЛ Башкирского государственного медицинского университета, УФИХ УФИЦ РАН.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Определение интенсивности процессов перекисного окисления липидов, активности фермента уроганиназы одновременно с ферментами: гамма-глутамилтранспептидазой, щелочной фосфатазой, аспаратаминотрансферазой с целью выявления состояний, увеличивающих риск производственных поражений печени может быть использовано при реализации программ обследования лиц старших возрастных групп, контактирующих с потенциальными гепатотоксикантами. Обоснование возможности гепатопротекции с использованием комплексных соединений сукцината с метилпроизводными 5-гидроксиурацила (на примере сукцината 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила) может быть рекомендовано для дальнейшей экспериментальной и клинической разработки данного класса соединений с целью коррекции гепатотоксичности на поздних этапах онтогенеза.

## **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечены ее высоким методическим уровнем, использованием сложного дизайна исследования, объемом экспериментальных исследований, применением адекватных методов статистического анализа. Основные положения и выводы подкреплены научной базой, строго аргументированы, отражают факт достижения поставленной цели, соответствуют задачам работы, результатам собственных исследований.

Работа выполнена в соответствии с требованиями доказательной медицины и биомедицинской этики. Результаты исследования обсуждены на региональных, всероссийских и международных конференциях.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, его оформление соответствует требованиям, предъявляемым ВАК.

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 5 публикаций в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы работы были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом**

Диссертация построена традиционно, изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы, включающего 197 отечественных и 68 иностранных источников.

Заключение и выводы логически обоснованы, вытекают из содержания диссертации, отражают основные полученные фактические результаты. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 54 таблицами. По объему, структуре и оформлению диссертационная работа Габдрахмановой И.Д. соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### **Замечания к диссертационной работе**

В процессе анализа и обсуждения диссертационной работы Габдрахмановой И.Д. принципиальных замечаний не возникло. Однако, в порядке дискуссии, считаем возможным задать следующие вопросы:

1. Каков механизм действия сукцината 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила в отношении снижения уровня маркеров цитолиза (АСТ и АЛТ) при токсическом повреждении печени?
2. Какой механизм антитоксического действия сукцината 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила при токсическом повреждении печени?
3. Чем был обусловлен выбор дозы, кратность и продолжительность введения препарата 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила?
4. С какой целью изучались такие показатели сыворотки крови как глюкоза и общий белок? Можно ли по изменениям этих показателей делать выводы о белковом и углеводном обмене?

### **Заклучение**

Таким образом, актуальность, достоверность и обоснованность положений и выводов диссертационного исследования Габдрахмановой И.Д. не вызывает сомнений, а диссертационная работа «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

наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, 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 тетрахлорметаном, имеющей существенное значение для специальности патологическая физиология, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям о порядке присуждения ученых степеней», а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на заседании проблемной комиссии по Общей патологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 18 апреля 2022 г., протокол № 2.

Заведующий кафедрой патологической физиологии  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент  
14.03.03 - патологическая физиология

 Д.Ю. Гребнев

Подпись

д.м.н. Гребнева Дмитрия Юрьевича  
ЗАВЕРЯЮ:

Начальник управления кадровой  
политики и правового обеспечения  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



 Н.А. Поляк

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3

Тел.: +7(343)2148509 E-mail: [usma@usma.ru](mailto:usma@usma.ru) Сайт [www.usma.ru](http://www.usma.ru)