



**МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
(МГУ)**

Ленинские горы, д. 1, Москва, ГСП-1, 119991
Тел.: 939-10-00, факс: 939-01-26

07.05.2024 № 315-24/013-03

На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор – начальник Управления научной
политики Московского государственного
университета
имени М.В. Ломоносова,
доктор физико-математических наук,
профессор

А.А. Федянин

07.05.2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» на диссертационную работу Сеницыной Дарьи Андреевны «Воздействие дигидрохинолиновых производных на патогенетические механизмы развития токсического поражения печени у крыс», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Актуальность темы исследования.

Несмотря на значительные усилия, предпринимающиеся для разработки более эффективных стратегий лечения острых и хронических заболеваний печени, проблема восстановления трудоспособности пациентов с поражением данного органа в настоящее время остаётся актуальной. Среди токсических поражений печени экзогенной этиологии наиболее часто встречаются отравления этанолом, лекарственными средствами, наркотическими веществами, а также компонентами сырья или продукции химической промышленности.

Известно, что состояние микросомальных ферментативных систем гепатоцитов во многом определяет способность организма обезвреживать поступающие токсические вещества. В то же время, в процессе цитохром Р450-опосредованной биотрансформации ксенобиотиков может происходить накопление высокоактивных метаболитов, способных повреждать биологические молекулы различных классов, вызывать нарушения работы мембранного и ферментного аппарата, а также запускать механизмы клеточной гибели. Активизация свободнорадикального окисления и повреждение цитоплазматических мембран гепатоцитов под действием реактивных продуктов метаболизма ксенобиотиков сопровождается активизацией синтеза провоспалительных медиаторов и запуском воспалительного ответа, интенсивность которого контролирует ядерный транскрипционный фактор карра В. При этом, в первой линии иммунного ответа ключевое значение имеет синтез цитокинов, осуществляемый под контролем NLRP3-инфламмосомы. Гиперсекреция медиаторов воспаления посредством рекрутирования иммунокомпетентных клеток и активации процессов программируемой гибели клеток способна привести к развитию вторичного повреждения тканей. В связи с этим актуальным представляется поиск соединений-гепатопротекторов, способных ингибировать реакции свободнорадикального окисления биологических молекул, вызванные реактивными метаболитами биотрансформации ксенобиотиков, и тормозить таким образом развитие

ключевых патогенетических механизмов повреждения печени, ассоциированных с нарушением прооксидантно-антиоксидантного баланса.

Широким спектром биологической активности, в том числе значительным антиоксидантным потенциалом, обладают производные дигидрохинолина, среди которых некоторые представители вызывают интерес с точки зрения предшественников новых гепатопротекторных средств. В представленной работе посредством моделирования у лабораторных животных токсического поражения печени и исследования ключевых патогенетических механизмов его развития на различных физиолого-биохимических уровнях с привлечением классических биохимических подходов, а также молекулярно-биологических, иммунологических и гистологических методов, был продемонстрирован значительный гепатопротекторный потенциал 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина и 1-бензоил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина в сравнении с препаратом карсилем. Полученные данные могут служить фундаментом для проведения последующих работ с целью создания на основе данных соединений новых лекарственных средств для терапии поражений печени токсической этиологии.

Новизна исследования.

Диссертантом впервые проведено исследование гепатопротекторной активности 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина и 1-бензоил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина при тетрахлорметан-индуцированном поражении печени (ТПП) у крыс посредством анализа ферментативных показателей цитолиза гепатоцитов, а также на гистоморфологических изменений печени у лабораторных животных.

Впервые получены результаты, демонстрирующие снижение интенсивности свободнорадикальных процессов в печени и сыворотке крови крыс с ТПП при использовании тестируемых дигидрохинолиновых производных. Показано также, что применение протекторов приводило к уменьшению интенсивности воспалительного ответа, торможению активации NLRP3-инфламмосомы, каспазы-1 и интерлейкина 1β , а также снижению интенсивности апоптотических процессов, что выражалось в уменьшении активности индукторных и эффекторной каспаз, и уровня транскриптов апоптоз-индуцирующего фактора.

Автором продемонстрировано корректирующее воздействие исследуемых соединений на функционирование ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы, для которой было характерно развитие дисбаланса и нарушение координации при моделировании ТПП. Кроме того, 1-бензоил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин проявлял способность индуцировать транскрипцию ряда генов антиоксидантного ответа, что могло вносить определенный вклад в его способность к снижению выраженности окислительного стресса. Помимо прочего, с использованием очищенного ферментного препарата глутатионпероксидазы, диссертантом было продемонстрировано, что корректирующее воздействие дигидрохинолиновые производные могли оказывать на ферменты антиокислительной системы также посредством влияния на их каталитические и регуляторные свойства.

Таким образом, полученные диссертантом результаты оригинальны и полностью соответствуют положениям, выносимым на защиту.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Для достижения поставленных целей автором были сформулированы корректные исследовательские задачи, которые удалось полностью решить с использованием адекватных методов физико-химической и молекулярной биологии, а также с привлечением методов

описательной статистики. Теоретическая база исследования подкреплена анализом современной научной литературы.

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций подтверждается использованием общепринятых методов, а также достаточным числом проведенных экспериментов. Для анализа полученных результатов автор использовал соответствующий статистический анализ данных, что позволяет сделать вывод о достоверности имеющихся различий.

Апробация работы и публикации.

Результаты диссертационной работы прошли апробацию на международных научных и научно-практических конференциях, по материалам которых опубликовано 11 тезисов. Основные результаты, полученные в ходе работы, представлены в 5 статьях, опубликованных во входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК РФ. Тема статей и тезисов докладов соответствует содержанию представленной диссертации.

Значимость для науки и практики.

Результаты научного исследования, выполненного автором, раскрывают новые возможности в коррекции нарушений оксидативного статуса и взаимосвязанных с ними механизмов повреждения ткани печени, что подтверждает теоретическую и практическую ценность работы. Продемонстрированные в ходе работы механизмы противоокислительного, противовоспалительного и антиапоптотического действия тестируемых дигидрохинолиновых производных, а также их способность модулировать функционирование эндогенной защитной антиоксидантной системы, расширяют имеющиеся представления о возможностях коррекции токсических поражений печени и создают основу для разработки новых подходов к терапии заболеваний данного органа.

Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности.

Материалы, представленные в автореферате, отражают все основные результаты исследования. После ознакомления с авторефератом можно получить полное представление о содержании и качестве диссертационной работы. Данные о влиянии дигидрохинолиновых производных на патогенетические механизмы развития токсического поражения у крыс, полученные, главным образом, с использованием биохимических методов, а также молекулярно-биологических, иммунологических и гистологических подходов, полностью соответствуют специальности 1.5.4. Биохимия.

Оценка содержания диссертации, замечания и вопросы.

Структура диссертации является стандартной для работ подобного рода и состоит из Введения, Обзора литературы, Материалов и методов исследования, Resultados и обсуждения, Заключение, Выводов и Списка литературы, включающего 216 источников. В обзоре литературы достаточно полно отражены современные представления о рассматриваемых проблемах, касающихся ключевых механизмов токсического поражения печени, функционирования эндогенных защитных систем, а также имеющихся в распоряжении медицины средств для лечения заболеваний печени. Представленные сведения в полной мере освещают вопросы, касающиеся темы диссертации.

Глава Материалы и методы содержит подробное описание использованных в работе методов, которые представляются адекватными поставленным задачам.

Приведенные в работе выводы и положения, выносимые за защиту, представляются достаточно аргументированными, подкреплёнными фактическим материалом и согласуются с результатами исследования.

Вместе с тем, к работе имеется ряд замечаний, которые, однако, не снижают ценности диссертации.

1. По какому принципу подбирались дозировки исследуемых соединений? Имеются ли сведения о фармакокинетических свойствах тестируемых веществ?

2. В ходе исследования функционирования компонентов антиокислительной защиты автор определял общую активность каждого исследуемого фермента в гомогенате ткани или сыворотке крови. В то же время, при анализе уровня мРНК в качестве мишеней были выбраны гены определённых изоферментов антиоксидантной системы. С чем был связан выбор именно этих изоферментов?

3. При выполнении исследовательской работы автором был определён уровень транскриптов гена фактора NF-κB. Известно, что активация транскрипционного фактора NF-κB осуществляется под действием различных стимулов, включая воспалительные лимфокины и антигены бактериального происхождения, и сопровождается сборкой различных субъединиц семейства NF-κB в активные димеры с последующей их транслокацией из цитоплазмы в ядро. Для точной оценки NF-κB-опосредованной регуляции воспалительного ответа целесообразно было бы провести исследование соотношения неактивной цитозольной и активированной ядерной фракции данного транскрипционного фактора.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные диссертантом результаты могут быть использованы при проведении научно-исследовательской работы и в учебном процессе при чтении лекций по общему курсу «Биологическая химия», спецкурсов по свободнорадикальным процессам в биологических системах, патобиохимии и молекулярной биологии в Воронежском государственном университете, Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Южном федеральном университете, Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН и ряде других учебных и научных центров России.

Заключение.

Диссертационная работа Сеницыной Дарьи Андреевны «Воздействие дигидрохинолиновых производных на патогенетические механизмы развития токсического поражения печени у крыс», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой представляют значительный интерес для современной биомедицины.

По актуальности, научной новизне, фундаментальной и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Сеницыной Дарьи Андреевны соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (с актуальными изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор работы, Сеницына Дарья Андреевна, заслуживает присуждение ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Отзыв на диссертацию рассмотрен, обсужден и утвержден на совместном семинаре лаборатории постгеномных технологий в медицине и кафедры биохимии и регенеративной биомедицины Факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», протокол заседания № 7 от 19 апреля 2024 года (за 23, против нет, воздержавшихся нет).

Отзыв на диссертационную работу Д.А. Сеницыной подготовлен доктором медицинских наук Парфеновой Еленой Викторовной.

Парфенова Елена Викторовна,
Заведующий лабораторией
постгеномных технологий в медицине
Факультета фундаментальной медицины
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный
университет имени М. В. Ломоносова»,
доктор медицинских наук,
14.00.06. Кардиология (медицинские науки),
03.00.04. Биохимия (медицинские науки)
профессор, член-корреспондент РАН
по специальности «регенеративная медицина».

Контактные данные:

Телефон: (495) 932-8814, e-mail: eparfyon@mail.ru

Адрес места работы: Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Тел: (495) 939-10-00, e-mail: info@rector.msu.ru



(Е.В.Парфенова)

Подпись Е.В. Парфёновой заверяю



ЖЕВНОВА И. А.

Зам. декана
ФФМ МГУ,
профессор

