



МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение  
высшего образования  
«Воронежский государственный  
университет»  
(ФГБОУ ВО «ВГУ»)

Университетская пл., 1, Воронеж, 394018.  
Тел. (473) 220-75-21. Факс (473) 220-87-55.  
E-mail: office@main.vsu.ru  
http://www.vsu.ru  
ОКПО 02068120, ОГРН 1023601560510  
ИНН/КПП 3666029505/366601001

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по науке,  
инновациям и цифровизации

ФГБОУ ВО «ВГУ»

Костин Д.В.



12.07.20 21 № 0108-20  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ .20

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

Диссертация «Воздействие дигидрохинолиновых производных на патогенетические механизмы развития токсического поражения печени у крыс» выполнена на кафедре медицинской биохимии и микробиологии медико-биологического факультета.

В период подготовки диссертации Синицына Дарья Андреевна обучалась в очной аспирантуре федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», кафедра медицинской биохимии и микробиологии медико-биологического факультета, аспирант.

В 2017 г. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» с присвоением квалификации бакалавра по направлению подготовки 06.03.01 Биология.

В 2019 г. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Воронежский государственный университет» с присвоением квалификации магистра по направлению подготовки 06.04.01 Биология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Воронежский государственный университет».

Научный руководитель: Попова Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, профессор, декан медико-биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», заведующий кафедрой медицинской биохимии и микробиологии.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертация Сеницыной Д.А. является самостоятельным законченным научным исследованием, посвященным изучению воздействия дигидрохинолиновых производных на патогенетические механизмы развития токсического поражения печени у крыс.

#### **Оценка выполненной соискателем работы.**

#### **Актуальность темы и направленность исследования.**

В настоящее время наблюдается тенденция возрастания частоты случаев хронических и острых патологий печени преимущественно у людей работоспособного возраста. По-видимому, основными факторами таких изменений выступают бесконтрольный или длительный приём лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем, а также отравление ядовитыми веществами, содержащимися в бытовых химических средствах и используемым в промышленности. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении заболеваний печени различного генеза, уровень смертности среди пациентов, страдающих ими, остаётся высоким.

Действие гепатотоксинов, в частности, тетрахлорметана, обусловлено изменением в работе мембранного и ферментного аппарата клеток печени за счет усиления пероксидного окисления липидов. Значительный интерес представляют вопросы транскрипционной регуляции адаптивного ответа

организма на стрессовые воздействия, обусловленные тетрахлорметан-индуцированным поражением печени. Существенное влияние на работу антиоксидантной системы оказывают транскрипционные факторы, одним из важнейших среди которых является Nrf2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2), способный активировать ARE (antioxidant response element)-содержащие гены антиоксидантов и ферментов метаболизма ксенобиотиков. Усиление свободнорадикального окисления сопровождается развитием воспалительной реакции, за активацию которой отвечают NLRP3-инфламмосомы. Данные агенты представляют собой олигомерные комплексы, способствующие созреванию каспазы-1 и интерлейкина-1 $\beta$ , который, в свою очередь, регулирует секрецию провоспалительных цитокинов. Кроме того, образующиеся в ходе биотрансформации тетрахлорметана активные формы кислорода способны митохондриально-зависимыми и внешними путями индуцировать апоптоз.

В клинической практике применение этиотропной терапии зачастую ограничено, вследствие чего используют препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов. Однако, несмотря на большое количество представленных на фармацевтическом рынке гепатопротекторов, все они имеют ряд недостатков, включая низкую биодоступность, необходимость пролонгированного приёма, побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и другие.

Исходя из этого, поиск перспективных средств фармакологической коррекции токсических поражений печени приводит к необходимости изучения препаратов с предполагаемыми гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами. Так, интерес вызывают дигидрохинолиновые производные, среди которых этоксихин (6-этокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин) известен своими антиокислительными свойствами и используется в сельском хозяйстве в качестве кормовой добавки и консерванта. Тем не менее, его применение как гепатопротектора для человека весьма ограничено ввиду имеющих негативных эффектов.

Анализ *in silico* показал целесообразность дальнейшего исследования в качестве гепатопротекторов структурных аналогов этоксихина - 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина (ДГХ1) и 1-бензоил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина (ДГХ2).

Таким образом, исследование воздействия дигидрохинолиновых производных на патогенетические механизмы развития токсического поражения печени у крыс представляется актуальным и вносит существенный вклад в разработку способов коррекции метаболических сдвигов при печеночной патологии.

**Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации:**

Экспериментальные результаты получены лично автором на научно-технической базе кафедры медицинской биохимии и микробиологии медико-биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет». Автором было опубликовано 16 публикаций, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований:**

Выводы по результатам работы, а также выносимые на защиту научные положения, основаны на экспериментальных данных, полученных с применением адекватных методов физико-химической и молекулярной биологии и математического анализа, интерпретированных с привлечением теоретической базы, представленной в современной научной литературе. Таким образом, результаты исследования являются статистически значимыми и воспроизводимыми.

**Научная новизна результатов проведенных исследований заключается в следующем:**

Впервые проведено исследование воздействия ДГХ1 и ДГХ2 на маркерные показатели цитолиза гепатоцитов и морфологию ткани

печени, интенсивность процессов свободнорадикального окисления, апоптоза и воспалительного ответа, функционирование NLRP3-инфламмосомы, транскрипционную регуляцию компонентов антиоксидантной системы, а также активность НАДФН-генерирующих ферментов при экспериментальном ТПП у крыс.

Показано снижение интенсивности свободнорадикальных процессов в печени и сыворотке крови крыс с индуцированным ТПП под действием тестируемых соединений. Было выявлено, что уменьшение активности свободнорадикальных процессов сопровождалось торможением воспалительного ответа, степени активации NLRP3-инфламмосомы, каспазы-1 и интерлейкина  $-1\beta$ , а также снижением степени выраженности апоптотических процессов. Установлено, что использование дигидрохинолиновых производных на фоне ТПП улучшало функциональное состояние АОС, что выражалось в изменении показателей активности антиоксидантных ферментов, уровня мРНК их генов и концентрации неферментативных антиоксидантов в направлении контрольных значений. Полученные результаты свидетельствуют также о вероятной способности ДГХ2 регулировать транскрипцию ряда генов антиоксидантных ферментов, что могло вносить вклад в снижение уровня окислительного стресса у животных с патологией. Установлено, что тестируемые соединения проявляют более выраженную по сравнению с использовавшимся в качестве препарата сравнения карсиллом гепатопротекторную, антиокислительную и противовоспалительную активность, а также способность модулировать антиоксидантный ответ в условиях оксидативного стресса.

#### **Практическая значимость результатов проведенных исследований.**

Результаты диссертационного исследования вносят вклад в развитие и углубление знаний о молекулярных механизмах патогенеза поражений печени токсического характера, а также способствуют пониманию аспектов регуляции воспалительных, апоптотических процессов и антиоксидантного ответа при патологии и применении веществ-протекторов дигидрохинолинового ряда.

Полученные данные о гепатопротекторной активности ДГХ1 и ДГХ2 представляют основания для их дальнейшего исследования с целью поиска оптимальных путей коррекции нарушений, связанных с токсическим поражением печени. Кроме того, применяемые методы и подходы научного исследования могут иметь практическое значение для анализа ряда информативных показателей с целью диагностики состояния оксидативного статуса при токсических поражениях печени, а также для мониторинга интенсивности протекания окислительных, апоптотических и воспалительных процессов в ходе лечения.

Цель и задачи диссертации сформулированы точно и соответствуют названию работы. Содержание и выводы диссертации свидетельствуют о завершенности исследования.

#### **Ценность научных работ соискателя ученой степени.**

Данные, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, характеризуют патогенетические механизмы развития токсического поражения печени у крыс, способствуют углублению представлений о регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза и биологической активности тестируемых соединений.

#### **Соответствие диссертации требованиям, установленным в п. 14 Положения о присуждении ученых степеней.**

Диссертация Д.А. Сеницыной «Воздействие дигидрохинолиновых производных на патогенетические механизмы развития токсического поражения печени у крыс» отвечает требованиям п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842.

#### **Научная специальность, отрасль науки, которой соответствует диссертация.**

Представленная Сеницыной Дарьей Андреевной диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.4. - Биохимия.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени.**

Основные результаты диссертационной работы изложены в 16 публикациях, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Помимо этого, среди публикаций имеется 3 статьи в журналах, цитируемых в базах данных Web of Science и Scopus, из которых 1 статья представлена в журнале уровня Q1 и 1 статья опубликована в журнале уровня Q2.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

##### Работы в рецензируемых журналах и изданиях:

1. Iskusnykh, I.Y., Kryl'skii, E.D., **Brazhnikova, D.A.**, Popova, T.N., Shikhaliev, K.S., Shulgin, K.K., Matasova, L.V., Popov, S.S., Zhaglin, D.A., Zakharova, A.A., Popova, N.R., Fattakhov, N. Novel Antioxidant, Deethylated Ethoxyquin, Protects against Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity in Rats by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Apoptosis. // *Antioxidants*, 2021, 10(1): 122. <https://doi.org/10.3390/antiox10010122>. Q1, WoS, Scopus, IF=7,6.
2. Kryl'skii, E. D., **Sinitsyna, D. A.**, Popova T. N., Shikhaliev, K.S., Medvedeva S. M., Matasova, L.V., Mittova, V. O. The new antioxidant 1-benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline has a protective effect against carbon tetrachloride induced hepatic injury in rats. // *Journal of Biomedical Research*, 2022, 36(6): 423-434. doi: 10.7555/JBR.36.20220098. Q2, WoS, Scopus.
3. **Д.А. Бражникова**, Т.Н. Попова, Е.Д. Крыльский, К.К. Шульгин, Л.В. Матасова, Х.С. Шихалиев, С.С. Попов. Воздействие 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина на интенсивность свободнорадикальных процессов и активность ферментов окислительного метаболизма при токсическом поражении у крыс. // *Биомедицинская химия*, Москва, 2019, том 65, выпуск 4, стр. 331-338. Q4, WoS, Scopus.

4. **Бражникова Д.А.**, Крыльский Е.Д., Матасова Л.В., Шульгин К.К., Веревкин А.Н., Попов С.С., Попова Т.Н. Каталитические свойства глутатионпероксидазы при токсическом поражении печени у крыс и введении 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина. // Сорбционные и хроматографические процессы, 19(4), 481-488. Q4, Scopus.
5. **Синицына Д.А.**, Попова Т.Н., Крыльский Е.Д., Сихалиев Х.С., Лебедева Ю.И., Жеребцова Е.В., Попова Д.А. Воздействие 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина на показатели оксидативного статуса и активность ферментов метаболизма дикарбоновых кислот при токсическом поражении печени у крыс. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2023; (1): 43-<https://doi.org/10.29296/25877313-2023-01-08>. ВАК, IF=0,2.

Статьи в сборниках и тезисы докладов:

1. **Д. А. Бражникова**, К. К. Шульгин, Т. Н. Попова, Л. В. Матасова, В. Леал. Исследование протекторных свойств 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина при токсическом поражении печени у крыс. // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: материалы 7-й Международной научно-методической конференции "Фармобразование-2018", г. Воронеж, 28-30 марта 2018 г. — Воронеж, 2018.— С. 392-395.
2. **Д. А. Бражникова**, Л. В. Матасова, К. К. Шульгин, Е. Ю. Лебедева, М. С. Бурлакова Влияние 6-гидрокси-2,2,4 - триметил - 1,2 дигидрохинолина на активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в печени и сыворотке крови крыс с токсическим гепатитом // Инновационные научные исследования: теория, методология, тенденции развития : сборник статей по материалам международной научно-практической конференции (08 июня 2019 г., г. Уфа) : в 3 ч. — Уфа, 2019 .— Ч. 1. — С. 27-30.



3. **Бражникова Д.А.**, Шульгин К.К., Матасова Л.В., Власова С.Н., Шведенко Е.Н. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в печени и сыворотке крови крыс с токсическим гепатитом при введении 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина. // Вестник науки. Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции "Научные исследования в современном мире: опыт, проблемы и перспективы развития". Уфа, "НИЦ Вестник науки", 2019, часть 1, стр 31-34.
4. Жаглин Д.А., **Бражникова Д.А.**, Крыльский Е.Д., Попова Т.Н. Воздействие 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина на активность каспаз при токсическом поражении печени у крыс. // Технические и естественные науки: сборник избранных статей по материалам Международной научной конференции, Санкт-Петербург, ГНИИ "Нацразвитие", 2020 г. - 164 с.
5. Дорохова Ю.И., **Бражникова Д.А.**, Матасова Л.В. Активность миелопероксидазы в тканях крыс при введении дигидрохинолинового производного на фоне развития токсического гепатита // Наука. Исследования. Практика: сборник избранных статей по материалам Международной научной конференции Science.Research.Practice, Санкт-Петербург, август 2020 – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие», 2020 – С. 7-9.
6. Жеребцова Е.В., **Бражникова Д.А.**, Крыльский Е.Д., Матасова Л.В. Влияние 1-бензоил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина на функционирование СОД и каталазы при токсическом повреждении печени у крыс // Высокие технологии и инновации в науке: сборник избранных статей Международной научной конференции, Санкт-Петербург, Сентябрь 2021). – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие», 2021 – С. 17 – 19.
7. Лаврущев А.И., **Бражникова Д.А.**, Крыльский Е.Д., Матасова Л.В. Активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в сыворотке крови и печени крыс с токсическим гепатитом при введении 1-(6-гидрокси-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохинолин-1-ил)этанонбензола // Высокие технологии и инновации в науке: сборник избранных статей Международной научной

- конференции, Санкт-Петербург, Сентябрь 2021). – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие», 2021 – С. 20 – 22.
8. Мигунова Д.С., **Бражникова Д.А.**, Крыльский Е.Д., Матасова Л.В. Влияние производного хинолина на активность аконитатгидратазы и содержание цитрата в печени крыс с токсическим поражением печени // Высокие технологии и инновации в науке: сборник избранных статей Международной научной конференции, Санкт-Петербург, Сентябрь 2021). – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие», 2021 – С. 17 – 19. Технологии и инновации в науке: сборник избранных статей Международной научной конференции, Санкт-Петербург, Сентябрь 2021). – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие», 2021 – С. 23 – 25.
9. Лебедева Ю.И., **Бражникова Д.А.**, Мунезеро Т., Матасова Л.В. Воздействие дигидрохинолинового производного на интенсивность свободнорадикального окисления при токсическом поражении печени у крыс // Наука. Исследования. Практика: сборник избранных статей по материалам Международной научной конференции (Санкт-Петербург, декабрь 2021) – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие», 2021. – С. 7-9.
10. Лаврущев А.И., **Бражникова Д.А.**, Матасова Л.В., Бородина А.В. Активность глутатионтрансферазы при введении 1-бензоил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина на фоне токсического поражения печени у крыс // Высокие технологии и инновации в науке: сборник избранных статей Международной научной конференции (Санкт-Петербург, Ноябрь 2021). – СПб.: ГНИИ «Нацразвитие», 2021. – С. 11-13.
11. Мунезеро Т., Аксенова А.А., **Бражникова Д.А.**, Матасова Л.В. Влияние 1-бензоил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина на экспрессию редокс-зависимых транскрипционных факторов в печени крыс при токсическом гепатите // Наука и техника: новые вызовы современности: сборник статей VI Международной научно-практической конференции. Москва, 12 марта 2022 г. – Москва: Научный клуб «Ракета», 2022. – С. 7-12.

Диссертация «Воздействие дигидрохинолиновых производных на патогенетические механизмы развития токсического поражения печени у крыс» Сеницыной Дарьи Андреевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия.

Заключение принято на заседании кафедры медицинской биохимии и микробиологии медико-биологического факультета Воронежского государственного университета.

Присутствовало на заседании 9 чел. Результаты голосования: «за» - 9 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 6 от «10» апреля 2023г.

Председатель заседания  
кафедры медицинской биохимии  
и микробиологии

Матасова Л.В.,  
к.б.н., доцент

Учёный секретарь  
Учёного совета  
медико-биологического факультета

Сафонова О.А.,  
к.б.н., доцент

12. 07 . 2023 г.

