

ДЕПАРТАМЕНТ ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ



БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ

**«ХАНТЫ-МАНСИЙСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»**

Мира ул., д. 40, Ханты-Мансийск, 628011, тел.: (3467) 939-001 e-mail: priemnaya@hmgma.ru
ИНН/КПП 8601014919/860101001
ОКПО 52539027; ОГРН 1028600513039

29.10.2025 № 10/38-исх-1572
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югра «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
доктор технических наук, доцент



А.В. Нехорошева
А.В. Нехорошева

«27» октября 2025 г.

Отзыв ведущей организации

бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югра «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» Департамента образования и науки Ханты-Мансийского автономного округа – Югры на диссертационную работу Кузиной Екатерины Юрьевны «Перекисные и антиперекисные процессы в тканях печени крыс при моделировании гипероксидации и их регуляция растительными экстрактами», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных (биологические науки).

Актуальность темы диссертации. В настоящее время среди населения заболевания гепатобилиарной системы встречаются очень часто. Согласно статистическим данным, их частота составляет до 60 случаев на 10000 населения. Всемирная организация здравоохранения отмечает ежегодный рост числа заболеваний печени, вызванных ксенобиотиками. Известно около 80000 ксенобиотиков и более 200 препаратов, способных вызывать

гепатотоксичность. Ассортимент гепатотоксичных веществ и объёмы их производства увеличиваются и, вероятно, будут расти ещё длительное время.

Ежегодно в мире от различных форм инфекционных заболеваний печени умирают примерно 2 млн человек: около 100 тысяч – от фульминантных форм, около 500 тысяч – от острой инфекции, примерно 700 тысяч – от цирроза и около 300 тысяч – от рака печени. В России экономические затраты на лечение больных гепатитами В и С превышают 700 млн рублей в год. Серьёзной проблемой остаются и лекарственные поражения печени, которые отмечаются у пациентов с туберкулёзом, бронхиальной астмой, психическими и эндокринными заболеваниями, а также у онкологических больных. Любая экзоагрессия – инфекционная, химическая или иного рода – сопровождается острым нарушением антитоксической функции печени. Острая печеночная недостаточность токсического генеза быстро приводит к гибели больного если несвоевременно выявляются её ранние признаки или если проводится неэффективная терапия.

В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени, программа комплексной терапии включает – патогенетическое звено, направленное на адекватную коррекцию универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза.

Основой патогенеза заболеваний печени является дисбаланс в системе «прооксиданты-антиоксиданты», приводящий к возникновению состояния гипероксидации, за счет излишнего интенсивного образования свободных радикалов, которые повреждают клетки, а антиоксиданты являются средствами патогенетической терапии.

Универсализм звеньев патогенеза различных поражений печени позволяет при полиэтиологичности этой патологии использовать близкую патогенетическую терапию, основу которой составляют лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки. Ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени, насчитывает более 1000 наименований, но среди них имеется лишь небольшая группа препаратов (гепатопротекторов), оказывающих избирательное действие на печень, направленное на восстановление гомеостаза в печени, повышению устойчивости органа к действию патогенов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию его репаративно-регенераторных процессов. Однако известные гепатопротекторы не являются достаточно эффективными.

Исследованные Кузиной Е.Ю. растительные экстракты ежевики и пижмы обладают выраженными антиоксидантными и

противовоспалительными свойствами, что делает их перспективными кандидатами для лечения и профилактики заболеваний печени.

В этой связи актуальность представленного исследования не вызывает сомнений, так как автором изучены особенности дисбаланса перекисных и антиперекисных процессов в тканях печени крыс при моделировании гипероксидации и ее отражении в изменениях гистоморфологической структуры органа, морфологического и биохимического состава крови, скорости монооксигеназных реакций, репаративных и иммунных механизмах в тканях животных, что обогащает данные об окислительном гомеостазе и его роли в обеспечении функционирования организма. Также представлены доказательства нивелирования негативных последствий гипероксидации на ткани печени, и организм в целом, экстрактами пижмы обыкновенной и ежевики и их смесью в соотношении 1:1.

Направление диссертационного исследования соответствует п. 1 – закономерности и механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма; п. 2 – молекулярная и интегративная организация физиологических функций; п. 3 – закономерности и механизмы нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций.; п. 4 – закономерности функционирования основных систем организма (нервной, внутренней секреции, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, репродуктивной и др.) при различных состояниях организма. паспорта специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных (биологические науки).

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. В диссертационной работе Кузиной Е.Ю. установлено, что при внутрижелудочном введении водных экстрактов ежевики, пижмы обыкновенной, их смеси в соотношении 1:1 и экстракта расторопши наблюдается различная степень снижения интенсивности перекисных процессов в тканях печени, а в условиях индуцированной гипероксидации эти экстракты способствуют восстановлению нарушенного окислительного гомеостаза, причём наибольшую эффективность показала смесь экстрактов.

В работе впервые представлена интегральная оценка окислительного гомеостаза тканей печени крыс в состоянии гипероксидации и при нагрузке водными экстрактами ежевики, пижмы обыкновенной, их смеси в соотношении 1:1 и экстрактом расторопши в сравнительном аспекте.

Автором доказано, что при обычных условиях введение крысам растительных экстрактов не изменяет гистоморфологическую структуру печени, но в условиях гипероксидации такая нагрузка уменьшает долю гепатоцитов с различными дистрофическими изменениями за счет снижения интенсивности перекисного окисления и усиления антиоксидантной защиты и наилучший результат демонстрирует смесь экстрактов пижмы и ежевики в соотношении 1:1.

Показано, что в норме введение растительных экстрактов вызывает повышение количества эритроцитов и лейкоцитов, а также концентрации гемоглобина в пределах физиологической нормы, а при гипероксидации у крыс отмечается снижение числа эритроцитов и лимфоцитов, уменьшение концентрации гемоглобина и рост количества лейкоцитов, но благодаря регуляции окислительного гомеостаза с помощью нагрузки растительными экстрактами эти неблагоприятные изменения нивелируются и наиболее выраженный эффект наблюдается при использовании смеси экстрактов в пропорции 1:1.

Получены данные, что при нарушении равновесия между процессами перекисного окисления и их антиоксидантной защитой возникают функциональные изменения иммунной системы крыс и нарушение соотношения между специфическими и неспецифическими звеньями иммунитета, что отражается в динамике иммунокомпетентных клеток крови при стрессовых воздействиях.

Автором установлено увеличение концентраций ряда биохимических показателей крови (щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, креатинин, мочевины) на фоне гипероксидации и их нормализация при применении растительных экстрактов.

Впервые установлено, что экстракты пижмы, ежевики, их смесь в соотношении 1:1 и экстракт расторопши в условиях модели гипероксидации у крыс в различной степени проявляют гепатопротекторные и детоксицирующие свойства; наибольшая эффективность отмечена для смеси пижмы и ежевики.

Также впервые получены данные, что нагрузка растительными экстрактами подавляет активацию тканевого и системного воспаления, предотвращает развитие дистрофических и воспалительных изменений в печени и стимулирует регенерацию печеночной ткани, при этом самый выраженный эффект достигается при применении смеси экстрактов ежевики и пижмы в соотношении 1:1.

Представленные в диссертации результаты получены на основании репрезентативного количества исследований с использованием адекватных

поставленным цели и задачам современных методов. Выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Диссертационная работа Кузиной Екатерины Юрьевны посвящена важной проблеме современной биологии и физиологии – изучению влияния модельной гипероксидации на процессы перекисного и антиоксидантного окисления в тканях печени крыс и роли растительных экстрактов в регуляции этих процессов.

Экспериментальные результаты имеют практическую значимость. Показано, что смесь экстрактов пижмы обыкновенной и ежевики в соотношении 1:1 эффективно восстанавливает баланс между перекисными и антиоксидантными системами при модели гипероксидации, снижает дегенеративные изменения гистоморфологической структуры печени, нормализует морфологический и биохимический состав крови и скорость монооксигеназных реакций, а также поддерживает репаративные и иммунные механизмы в тканях крыс, что подтверждает её выраженное гепатопротекторное действие.

В работе получено новое экспериментально обоснованное знание о возможном применении экстрактов пижмы, ежевики и их смеси в соотношении 1:1 для разработки растительных лекарственных средств с целью профилактики и лечения токсических, в том числе лекарственных, поражений печени благодаря их выраженному гепатопротекторному эффекту.

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс и могут быть использованы в лекциях и практических занятиях по медико-биологическим дисциплинам (биология, физиология, биохимия, патологическая физиология). Это апробировано на кафедре «Физиология» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, на кафедрах «Эпизоотология, патология и фармакология» и «Биоэкология и физиология сельскохозяйственных животных» ФГБОУ ВО СамГАУ, а также на кафедре «Медико-биологические дисциплины» Медицинского университета «Реавиз».

На основе полученных данных разработана «Программа для определения оксидативного стресса в тканях».

Исследование Кузиной Е. Ю. вносит вклад в понимание механизмов развития гипероксидации в тканях и путей нейтрализации её негативных последствий.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций. Цель и задачи соответствуют названию диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту,

адекватно формулируют наиболее значимые закономерности, установленные автором по результатам исследования. Обоснованность выводов подтверждена достаточным объемом материалов исследования, адекватной статистической обработкой, корректным анализом и интерпретацией полученных данных.

Научно обоснованное изложение информационного материала, полученного с применением современных методов исследования, не вызывают сомнения в достоверности приведенных данных.

Работа выполнена на современном методологическом уровне. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики обработки исходной информации с использованием пакета программ STATISTICA Application 10.0.1011.0.

Итоги работы не вызывают сомнений, научные положения и выводы имеют высокую степень достоверности и обоснованности.

Основные результаты исследования прошли независимую экспертизу при их публикации в ведущих российских рецензируемых журналах, а также при представлении докладов по теме диссертации на научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (К2) для специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных, 1 статья в журнале, индексируемом базой данных Scopus и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура работы. Диссертация выполнена по классической структуре и включает введение, обзор литературы, раздел, посвящённый организации исследования и применённым методам, раздел с изложением результатов, обсуждение полученных данных и выводы. В завершение приведён список использованных источников, включающий 194 позиции (в том числе 131 отечественная и 63 зарубежные публикации). Текст диссертации занимает 166 печатных страниц, содержит 11 таблиц и 20 иллюстраций. Диссертация оформлена в полном соответствии с требованиями Государственного стандарта, все разделы соответствуют требованиям, принятым для научно-квалификационных работ.

Общая характеристика работы. Во «Введении» автор обосновывает актуальность темы, оценивает степень её разработанности и, опираясь на это, чётко формулирует цель исследования и конкретные задачи, отражающие этапы её достижения. Кратко изложены положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы разделён на пять частей и включает анализ свободно-радикальных процессов в норме, патогенетические механизмы воздействия

свободных радикалов, влияние антиоксидантов на свободно-радикальные процессы при гипероксидации, функциональные нарушения печени при гипероксидации и обзор растительных экстрактов как комплекса природных антиоксидантов, способных восстанавливать окислительный гомеостаз организма.

В целом обзор полно знакомит читателя с современным состоянием проблемы и подчёркивает малоизученные её аспекты. Обширный фактический материал в этой главе свидетельствует о серьёзной научно-теоретической подготовке автора.

Согласно разделу «Организация и методы исследования», дизайн экспериментальной части продуман подробно, использованы адекватные классические физиологические, биохимические, гематологические и гистологические методы. Эксперименты проведены на 300 беспородных белых самцах крыс. Также описаны методы статистической обработки полученных данных. Корректное использование выбранных методик подтверждает высокий уровень научной и квалификационной подготовки диссертанта. Обращает на себя внимание методическая многоплановость работы и значительный объем проведенных исследований.

В последующих главах представлены результаты собственных исследований, на основании анализа которых автор делает выводы.

Установлено, что экстракты пижмы обыкновенной, ежевики, их смесь в соотношении 1:1 и экстракт расторопши эффективны в защите организма от избыточной активации ответа на стрессорное воздействие CCl_4 , так как способствуют восстановлению нарушенного окислительного гомеостаза, при этом наилучшей эффективностью характеризуется смесь экстрактов благодаря синергизму их биологически активных соединений.

Выявлено, что интегральная оценка окислительного гомеостаза у крыс в норме и при индуцированной гипероксидации с помощью коэффициентов оксидативного стресса в тканях печени позволяет достоверно оценить невысокие отклонения в антиоксидантном статусе организма.

Показано, что внутрижелудочная нагрузка растительными экстрактами позволяет уменьшить негативное влияние CCl_4 на гистоморфологическую структуру печени, и наиболее выраженный положительный эффект наблюдается при использовании смеси экстрактов.

Установлено, что на фоне гипероксидации у крыс наблюдаются значительные патологические изменения морфологических и биохимических параметров крови, а внутрижелудочная нагрузка экстрактами пижмы обыкновенной, ежевики, их смесью в соотношении 1:1 и экстрактом расторопши способствует в разной степени снижению этих негативных

последствий, и наиболее выраженный эффект наблюдается при использовании смеси растительных экстрактов в соотношении 1:1.

Определено, что расчет гематологических лейкоцитарных индексов позволяет оценить реакцию иммунной системы организма и выявить проявление, развитие, течение и тяжесть воспалительных процессов и экзогенной интоксикации, а также дисбаланс между специфическим (адаптивным) и неспецифическим (врожденным) компонентами иммунитета.

Показано, что экстракты пижмы обыкновенной, ежевики, их смесь в соотношении 1:1 и экстракт расторопши в условиях модели гипероксидации обладают в разной степени гепатопротекторными, детоксицирующими и репаративными свойствами, которые обусловлены различными в их составе и наибольшую эффективность демонстрирует смесь растительных экстрактов пижмы обыкновенной и ежевики в соотношении 1:1.

В главе «Обсуждение результатов» диссертант анализирует собственные и литературные данные. Выдвинуты ряд аргументированных выводов, важных, как в научном плане, так и практическом отношении. Диссертационная работа имеет законченный характер: поставленные задачи выполнены, выводы вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, положения диссертации и оформлен в соответствии с существующими требованиями.

Замечания и вопросы

В целом работа представляет собой законченное научно-квалификационное исследование и заслуживает высокой оценки. Диссертация хорошо структурирована, приведенный в ней иллюстративный материал в полной мере отражает собственные результаты, полученные в ходе экспериментального исследования. Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату нет. Имеются лишь редкие опечатки и стилистические недочеты, а также некоторые упущения в представленной работе, а именно: 1) следовало бы ряд основных положений, выносимых на защиту, объединить для лучшего представления собственных результатов исследования; 2) выводы (1,2,4) слишком громоздки, детализированы и нуждаются в корректировке. Приведенные замечания не уменьшают научной и практической значимости работы. В качестве приглашения к дискуссии, прошу ответить на следующие вопросы, возникшие в результате анализа работы:

1. О каком механизме гепатопротекторного эффекта растительной смеси экстрактов ежевика+пижма (1:1) можно предполагать в условиях введения СС14 ?
2. Какие из продуктов ПОЛ наиболее подвержены изменениям до и после введения крысам растительных экстрактов?
3. Каков был уровень активности ферментов антиоксидантной системы защиты на фоне продолжающегося перорального введения растительных экстрактов в условиях экспериментальной модели токсического поражения печени?
4. Как Вы считаете, существуют ли корреляционные взаимоотношения между изменениями гистоструктуры ткани печени и ее показателями метаболических расстройств, обусловленных гипероксидацией?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кузиной Екатерины Юрьевны на тему: «Перекисные и антиперекисные процессы в тканях печени крыс при моделировании гипероксидации и их регуляция растительными экстрактами», выполненная под руководством доктора биологических наук, доцента Павловой Ольги Николаевны, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, содержащей решение важной научной задачи по изучению влияния модельной гипероксидации на перекисные и антиперекисные процессы в тканях печени крыс и роли растительных экстрактов в процессах регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза в организме.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методологическому уровню, объему выполненных автором исследований, достоверности и новизне полученных результатов и обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа Кузиной Екатерины Юрьевны «Перекисные и антиперекисные процессы в тканях печени крыс при моделировании гипероксидации и их регуляция растительными экстрактами», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных (биологические науки), соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ от 28.08.2017 № 1024,

от 01.10.2018 № 1168, от 26.01.2023 № 101, от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Кузина Екатерина Юрьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных (биологические науки).

Диссертационная работа и отзыв о научной-практической ценности диссертации обсуждены и одобрены на кафедральном заседании кафедры физиологии и спортивной медицины Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югра «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» Департамента образования и науки Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, протокол № 2 от 20 октября 2025 г.

Профессор кафедры физиологии и спортивной медицины БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», доктор медицинских наук (03.03.04 – Гистология, цитология, клеточная биология; 14.01.02 – Эндокринология), профессор

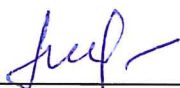


Корчин Владимир Иванович

«27» 10 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры физиологии и спортивной медицины БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» Корчина Владимира Ивановича заверяю

Ученый секретарь Ученого совета кандидат биологических наук, доцент



«27» 10 2025 г.

Молчанова Татьяна Николаевна



Сведения о ведущей организации:

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югра «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»)

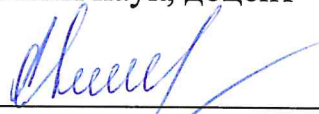
628011, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, Ханты-Мансийск, улица Мира, дом 40

Контактный телефон: 8 (3467) 939-001

E-mail: priemnaya@hmgma.ru

Адрес официального сайта в сети Интернет: <https://hmgma.ru/>

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации
Ректор БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»
доктор технических наук, доцент



« 27 » 10 2025 г.

Нехорошева Александра Викторовна

Подпись доктора технических наук, доцента, ректора БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» Нехорошевой Александры Викторовны заверяю

Ученый секретарь Ученого совета кандидат биологических наук, доцент



« 27 » 10 2025 г.

Молчанова Татьяна Николаевна

