

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой биоэкологии и физиологии сельскохозяйственных животных при ФГБОУ ВО «Самарский государственный аграрный университет» Зайцева Владимира Владимировича 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 и ее соответствие отрасли наук

Диссертационное исследование Е.Ю. Кузиной выполнено в рамках фундаментальной медико-биологической проблемы изучения влияния модельной гипероксидации на перекисные и антиперекисные процессы в тканях печени крыс и роли растительных экстрактов в процессах регуляции перекисного окисления в организме. Интерес медиков и биологов к данной теме обусловлен тем, что заболевания печени в настоящее время находятся на одном из первых мест по распространенности и являются пятой по частоте причиной смерти в большинстве развитых стран. Установлено, что важным патогенетическим фактором развития многих заболеваний печени, в том числе токсических поражений, рост которых отмечается в последние годы, является дисбаланс в системе «прооксиданты-антиоксиданты», приводящий к возникновению состояния гипероксидации.

Для терапии различных заболеваний печени используется довольно разнообразный арсенал лекарственных препаратов, но эффективность их действия не всегда оказывается достаточной.

В то же время, опубликованы многочисленные данные по гепатозащитному действию флавоноидов, благодаря проявлению ими антиоксидантных и антирадикальных свойств, а также способности усиливать систему эндогенной антиоксидантной защиты.

Однако проблема применения антиоксидантов для коррекции свободно-радикальных патологий далека от разрешения. Это связано с тем, что активные формы кислорода (АФК) являются важными внутри- и межклеточными регуляторами. Кроме того, показано существование в организме механизмов саморегуляции редокс-баланса, изменения которого влияют на метаболическую активность, дифференциацию и пролиферацию клеток. В связи с этим возникает необходимость изучения возможности воздействия на процессы избыточной липопероксидации не только путем ингибирования свободно-радикального окисления, но и индукции других сопряженных компонентов клеточной защиты (системы детоксикации).

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.

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).

#### **Оценка содержания и качества оформления диссертации, степени завершенности исследования**

Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, главу, посвященную организации исследования и описанию использованных методов, главу с описанием результатов исследования, обсуждение полученных данных и выводов. В конце работы приведен список цитируемой литературы, содержащий 194 источника (из них 131 – это отечественные работы и 63 – иностранные публикации), что, во-первых, свидетельствует о детальном знакомстве автора с историей проблемы и состоянием разработанности темы на данный момент в мировой науке; во-вторых, показывает осведомленность автора в вопросе о достижениях российских ученых в этой области. Следует отметить, что более трети цитируемых работ опубликованы за последние 5 лет. Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц, иллюстрирована 20 рисунками.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность темы исследования, оценивает степень разработанности проблемы и, исходя из этого, четко обозначает цель исследования и ставит задачи, отражающие этапы ее достижения. Лаконично сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы состоит из пяти разделов, в которых представлен анализ свободно-радикальных процессов в организме в норме, патогенетические механизмы воздействия свободных радикалов, влияние антиоксидантов на свободно-радикальные процессы в организме при гипероксидации, функциональные нарушения печени при гипероксидации и обзор растительных экстрактов, как комплекса природных антиоксидантов, способных стабилизировать окислительный гомеостаз организма.

В целом, обзор достаточно полно знакомит читателя с современным уровнем развития проблемы и освещает малоизученные аспекты темы.

Обширный фактический материал, представленный в данной главе, свидетельствует о хорошей научно-теоретической подготовке диссертанта.

Как следует из раздела «Организация и методы исследования», дизайн экспериментальной части был детально продуман, использовались адекватные «классические» физиологические, биохимические, гематологические и гистологические методы. Исследование проведено на 300 беспородных белых крысах-самцах массой 240–260 г., использовались водные экстракты пижмы лекарственной, ежевики и масляный экстракт расторопши производства ООО «КоролевФарм» с концентрацией действующих веществ 3,5–4,0 %. Моделирование гипероксидации происходило путем введения четыреххлористого углерода крысам внутримышечно в виде 50 % масляного раствора на абрикосовом масле в дозе 2 г/кг веса животного в течение 6 дней. Корректное использование выбранных методик, подтверждает высокую научно-квалификационную подготовку диссертанта.

Результаты экспериментов и их обсуждение изложены подробно и содержат данные, свидетельствующие о том, что дополнительная нагрузка крыс в норме природными антиоксидантами в виде экстрактов способствует снижению активности антиоксидантных ферментов за счет их интенсивного включения в различные стадии перекисного окисления липидов. При этом, экстракты пижмы обыкновенной, ежевики, их смесь и экстракт расторопши весьма эффективны в защите организма от избыточной активации ответа на стрессорное воздействие тетрахлорметаном, приводящего к повреждающим эффектам. Развитие гипероксидации в результате токсического воздействия на печень приводит к ухудшению работы энзиматических и неэнзиматических эндогенных антиоксидантов и интенсифицирует окислительные процессы в организме, но введение экзогенных природных антиоксидантов в составе растительных экстрактов, способствует восстановлению нарушенного гомеостаза, и наилучшей эффективностью характеризуется смесь экстрактов пижмы и ежевики в соотношении 1:1.

Установлено, что введение тетрахлорметана в организм вызывает картину острого токсического гепатита и характеризуется очаговыми некрозами паренхимы печени, локализованными преимущественно под капсулой по периферии органа, но в этих условиях при нагрузке растительными экстрактами, наряду с деструктивными процессами в печени, наблюдаются и репаративные и наиболее выраженный положительный эффект наблюдается при применении смеси экстрактов пижмы обыкновенной и ежевики.

Определено, что внутрижелудочная нагрузка крыс растительными экстрактами приводит к изменениям морфологического состава крови животных, отражающимся в увеличении количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови, а также увеличении количества лейкоцитов в пределах физиологической нормы. На фоне гипероксидации выявлены существенные патологические изменения морфологических параметров крови крыс, но нагрузка антиоксидантами способствует

уменьшению негативных последствий, и наиболее выраженный эффект наблюдается при применении смеси растительных экстрактов.

Выявлено, что при гипероксидации наблюдается возрастание активности ферментов – маркеров работы печени, а также амилазы, концентрации глюкозы, мочевины и креатинина в крови, а дополнительная нагрузка антиоксидантами способствует восстановлению нарушенного гомеостаза.

Установлено, что при гипероксидации в тканях печени крыс снижается количество цитохрома P450 и угнетается активность ферментов, катализирующих реакции гидроксирования и конъюгации, а введение в организм крыс растительных экстрактов нивелирует эти нарушения, так как они проявляют гепатопротекторные и детоксицирующие свойства, и наиболее выраженный эффект установлен при использовании смеси экстрактов пижмы обыкновенной и ежевики в соотношении 1:1.

Выявлено, что в ответ на гипероксидацию в организме крыс на системном уровне наблюдается усиленная выработка провоспалительного цитокина TNF $\alpha$  и подавление продукции IL-10, при этом концентрация провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-18 изменяется не существенно. При этом на локальном уровне отмечается увеличение концентрации IL-1 $\alpha$ , IL-18, TNF $\alpha$ , IL-10 и снижение IL-6, IFN $\gamma$ , TGF- $\beta$ . При этом, воздействие на синусоидальные клетки антиоксидантами способствует нормализации нарушенного гомеостаза, и наиболее выраженный эффект наблюдается при использовании смеси экстрактов ежевики и пижмы обыкновенной в соотношении 1:1.

Завершается диссертация обоснованными выводами, отражающими основное содержание работы, в полном соответствии с поставленными задачами. Имеются также практические рекомендации по включению в схемы терапии и профилактики токсических поражений печени смеси экстрактов пижмы обыкновенной и ежевики в соотношении 1:1, так как предложенная смесь растительных экстрактов позволяет эффективно стабилизировать окислительный гомеостаз организма.

Указаны перспективы будущего направления исследований по изучению корреляционных взаимосвязей перекисных и антиперекисных процессов в мозге, сердце и других органах и оценке стабилизации нарушенного окислительного гомеостаза при использовании растительных экстрактов.

Текст написан хорошим литературным языком, практически без опечаток, читается легко и с интересом. Диссертация Кузиной Е. Ю. представляет собой завершённое научное исследование.

#### **Научная новизна**

В диссертационной работе Кузиной Е. Ю. показано, что в норме внутрижелудочная нагрузка водными экстрактами ежевики, пижмы обыкновенной, их смеси в соотношении 1:1 и экстрактом расторопши характеризуется разной степенью выраженности снижения интенсивности перекисных процессов в тканях печени, а при моделировании гипероксидации –

способствовала восстановлению нарушенного окислительного гомеостаза и наилучшей эффективностью характеризуется именно смесь экстрактов.

Впервые произведена интегральная оценка окислительного гомеостаза в тканях печени крыс при нагрузке экстрактом пижмы обыкновенной, ежевики, их смесью в соотношении 1:1 и экстрактом расторопши и при гипероксидации на фоне нагрузки антиоксидантами.

Получены данные, что в норме нагрузка крыс растительными экстрактами не оказывает влияние на гистоморфологическую структуру печени крыс, а на фоне гипероксидации – минимизирует количество гепатоцитов в состоянии жирового гепатоза и другие их дистрофические изменения за счет снижения интенсивности перекисных и повышения активности антиперекисных процессов и наибольшей эффективностью отличается смесь экстрактов пижмы и ежевики в соотношении 1:1.

Выявлено, что в норме нагрузка крыс растительными экстрактами приводит к увеличению числа эритроцитов и лейкоцитов и концентрации гемоглобина в крови в пределах физиологической нормы, а гипероксидация – к снижению количества эритроцитов и лимфоцитов, концентрации гемоглобина и увеличению лейкоцитов, но в условиях моделирования гипероксидации при регуляции перекисного окисления растительными экстрактами установлено снижение этих негативных последствий и наиболее выраженный эффект наблюдается при использовании смеси растительных экстрактов в соотношении 1:1.

Получены данные, что на фоне неуровновешанности перекисных и антиперекисных процессов наблюдаются функциональные изменения иммунной системы крыс и дисбаланс между специфическим и неспецифическим компонентами иммунитета, отражающий динамику иммунокомпетентных клеток крови крыс в условиях стрессовых воздействий.

Показано возрастание концентрации биохимических параметров крови крыс (щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, креатинин, мочевины) на фоне гипероксидации и их стабилизация при нагрузке растительными экстрактами.

Впервые установлено, что экстракты пижмы обыкновенной, ежевики, их смесь в соотношении 1:1 и экстракт расторопши в условиях модели гипероксидации у крыс обладают в разной степени гепатопротекторными и детоксицирующими свойствами, и наиболее выраженный эффект установлен при использовании смеси экстрактов пижмы обыкновенной и ежевики.

Впервые получены данные, что нагрузка растительными экстрактами подавляет активацию тканевого и системного воспаления, предотвращает развитие дистрофического и воспалительного процессов в печени, а также стимулирует регенерацию печеночной ткани и наиболее выраженный эффект наблюдается при использовании смеси экстрактов ежевики и пижмы обыкновенной в соотношении 1:1.

## **Научная и практическая значимость результатов исследования и рекомендации по их использованию**

Диссертационное исследование, выполненное Кузиной Екатериной Юрьевной, посвящено актуальной проблеме современной биологии и физиологии – изучению влияния модельной гипероксидации на перекисные и антиперекисные процессы в тканях печени крыс и роли растительных экстрактов в процессах регуляции перекисного окисления в организме.

Полученные данные в ходе экспериментального исследования имеют потенциальную практическую значимость. Установлено, что применение смеси экстрактов пижмы обыкновенной и ежевики в соотношении 1:1 эффективно способствует восстановлению баланса перекисных и антиперекисных процессов при моделировании гипероксидации, нивелированию дегенеративных изменений гистоморфологической структуры печени, морфологического и биохимического состава крови животных и скорости монооксигеназных реакций, а также репаративных и иммунных механизмов в тканях крыс, что свидетельствует о ее выраженном гепатопротекторном действии.

В работе получено новое экспериментально обоснованное знание о возможности использования экстрактов пижмы обыкновенной, ежевики, их смеси в соотношении 1:1 для создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения с целью профилактики и лечения токсических, в том числе лекарственных, поражений печени, так как они обладают выраженным гепатопротекторным эффектом.

Данные, полученные в ходе исследования, могут быть использованы в лекционных курсах и на практических занятиях в преподавании медико-биологических дисциплин (биология, физиология, биохимия, патологическая физиология), что апробировано на кафедре «Физиология» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, на кафедрах «Эпизоотология, патология и фармакология» (акт внедрения от 8.10.2024) и «Диоэкология и физиология сельскохозяйственных животных» (акт внедрения от 19.11.2024) ФГБОУ ВО СамГАУ, а также на кафедре «Медико-биологические дисциплины» Медицинского университета «Реавиз» (акт внедрения от 3.12.2024).

На основании полученных данных разработана «Программа для определения оксидативного стресса в тканях». Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023686110, 04.12.2023. Заявка от 21.11.2023 г.

Исследование Кузиной Е. Ю. вносит новый вклад в понимание механизмов развития гипероксидации в тканях и способах купирования ее негативных последствий.

### **Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Высокий уровень достоверности экспериментального исследования обеспечивается анализом современной отечественной и иностранной литературы по теме исследования, что позволило разработать дизайн исследования, сравнить и интерпретировать полученные собственные результаты с имеющимися литературными данными, а также проведением

анализов в аккредитованных лабораториях, посредством использования современных научных методов (физиологические, биохимические, гематологические и гистологические); использованием достаточного количества лабораторных животных, методикой формирования групп сравнения, размером выборки и использованием адекватных поставленным задачам методов статистической с помощью пакета программ STATISTICA Application 10.0.1011.0.

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

#### **Полнота опубликования основных результатов исследования**

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, индексируемой базой данных Scopus и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Результаты научной работы обсуждались на нескольких научно-практических конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, положения диссертации и оформлен в соответствии с существующими требованиями.

#### **Замечания и вопросы по диссертации**

Принципиальных возражений по диссертационному исследованию нет. В тексте встречаются неточности, неудачные стилистические обороты, не снижающие ценности представленной работы. При ознакомлении с экспериментальной частью работы возникли следующие вопросы:

1. Почему в качестве растительных экстрактов для своего исследования Вы решили использовать экстракты пижмы обыкновенной и ежевики? Каков механизм действия их биологически активных соединений?
2. Почему в качестве эталонного экстракта, обладающего гепатопротекторными свойствами, Вы выбрали экстракт расторопши?
3. Как Вы производили интегральную оценку окислительно-восстановительного гомеостаза организма крыс?

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

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 перекисного окисления в организме

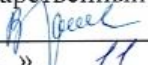
По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, методологическому уровню, объему выполненных автором исследований, достоверности и новизне полученных результатов и

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).

**Официальный оппонент:**

Доктор биологических наук (специальность 13.00.13. – Физиология), профессор, заведующий кафедрой биоэкологии и физиологии сельскохозяйственных животных при ФГБОУ ВО «Самарский государственный аграрный университет»

**Зайцев Владимир Владимирович**

  
« 12 » 11 2025 г.

**Контактные данные:**

Телефон: +7(939)754-04-86 (доб.) 110

E-mail: s3aa-samara@mail.ru

Адрес места работы: 446442, Самарская область, г. Кинель, п.г.т. Усть-Кинельский, ул. Учебная, 2.

Подпись доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедры биоэкологии и физиологии сельскохозяйственных животных при ФГБОУ ВО «Самарский государственный аграрный университет» Зайцева Владимира Владимировича заверяю

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный аграрный университет», доктор сельскохозяйственных наук, профессор

**Троиц Наталья Михайловна**

  
« 12 » 11 2025 г.