

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук Ингель Фаины Исааковны на диссертационную работу Жанатаева Алия Курмановича «**Значимость оценки повреждений ДНК в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях лекарственных средств**», представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования. Роль повреждений ДНК в развитии болезней трудно переоценить: это не только возникновение мутаций (что ассоциировано с развитием нейродегенеративных заболеваний, некоторых видов рака, тяжелых наследственных заболеваний, в том числе, анеугенных. Фрагментация ДНК может быть одной из причин мужского бесплодия, снижения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий, невынашивания беременности, нарушения развития эмбриона, а также с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и старения. В свою очередь, сами повреждения ДНК возникают при экспозиции к генотоксическим факторам любой природы, включая лекарственные препараты и некоторые диагностические процедуры. И полностью защититься от этого влияния нельзя. Поэтому сформулированная автором цель исследования как «Концептуальная разработка методологии оценки генотоксичности и антигенотоксичности лекарственных средств на основе практического опыта анализа поврежденности ДНК в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях» весьма актуальна.

Раздел написан очень корректно, снабжен достаточным количеством ссылок на современную литературу и обращает внимание на проблемы, нерешенные в тесте комет. Из них наиболее важными представляются: 1) неоднородность и вариабельность результатов, получаемых методом ДНК-комет *in vitro* и *in vivo*; 2). оценка потенциальной генотоксичности в мужских и женских половых клетках, а также в эмбриональных клетках; 3). недостаточность протоколов проведения исследований по оценке генотоксичности наноматериалов; 4) острая нехватка исследований в области антигенотоксической защиты *in vivo* с развернутой оценкой органо- и тканеспецифичности эффектов. Примеров применения в клинике средств с антигенотоксической активностью для коррекции эндогенно-индуцированной генотоксичности при различных заболеваниях и патологических состояниях, на сегодня не имеется.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций. Достоверность полученных результатов определяется корректным и четким планированием исследования, грамотным формированием групп и большим объемом выборок, достаточным для получения статистически значимых результатов.

Экспериментальные исследования выполнены на соматических и половых клетках самцов и самок мышей F1 CBA×C57Bl/6 и линии BALB, различных по чувствительности к

мутагенам, а также самцов и самок крыс популяции Wistar. В работе изучены эффекты 34 лекарственных препаратов, клинические исследования проведены с использованием более 1500 образцов крови.

Методическая часть исследования описана настолько подробно, что, при желании, можно использовать этот текст как руководство к проведению соответствующих исследований. Описаны: метод ДНК-комет в двух вариантах постановки, проведение инструментального анализа технических параметров электрофореза, получение гель-слайдов ДНК-комет клеток разных тканей экспериментальных животных, а также ооцитов и одно- и двухклеточных эмбрионов мышей, подробно описан метод ДНК-комет в сперматозоидах мышей и оценка поврежденности митохондриальной ДНК селективная детекция поврежденных оснований ДНК. Кроме того, в этом разделе дано описание цитогенетического анализа в клетках костного мозга мышей *in vivo*, подробно описаны процедуры создания и работы с биологическими моделями стрептозоцин-индуцированного диабета, алкогольной кардиомиопатии, перинатальной иммунной активации. Описано исследование органо- и тканеспецифичности антигенотоксических эффектов 5 соединений природного происхождения. Подробно описана оценка эндогенной генотоксичности у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, невынашиванием беременности, системной красной волчанкой и возможность ее антигенотоксической коррекции. Объемы проведенных исследований поражают: только пациентов обследовано 325 человек, причем 300 - с 4-5 кратным взятием крови в динамике обследования.

Все полученные данные грамотно обработаны с использованием математического аппарата, включающего большой набор стандартных методов статистического анализа, что не позволяет сомневаться в достоверности полученных результатов.

Научные положения, выводы и рекомендации логически вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Личный вклад соискателя Диссертационная работа является результатом 25-летних исследований. Автору принадлежит ведущая роль во всех этапах исследования: от обоснования его направлений и сбора данных до анализа, систематизации и апробации результатов. Алий Курманович Жанатаев лично участвовал в написании текстов научных публикаций по результатам исследований в отечественных и зарубежных научных журналах и представлял полученные данные на российских и международных конференциях. В совместных экспериментальных работах вклад автора был ключевым. Диссертация написана самостоятельно.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений и заключается в следующем:

- впервые показано, что меж- и внутрилабораторная вариабельность экспериментальных данных, получаемых методом ДНК-комет, связана с различиями в технических условиях проведения этапов щелочной денатурации и электрофореза;

- впервые показано, что индуцируемая *in vivo* поврежденность ДНК в ооцитах экспериментальных животных может быть выявлена у полученных от них одно- и двухклеточных эмбрионов;
- выявлены ранее неизвестные, регистрируемые на уровне первичных повреждений ДНК генотоксические эффекты морфина, характеризующиеся тканеспецифичностью и зависимостью от режима применения;
- показано, что нанокристаллы кремния и катионные липосомальные наночастицы обладают органо- и тканеспецифической генотоксичностью. Для катионных липосомальных наночастиц установлена длительная персистенция генотоксических эффектов в почках после однократного введения;
- на модели стрептозоцин-индуцированного диабета у мышей показано, что гипергликемическое состояние сопровождается повреждением ядерной и митохондриальной ДНК, а также цитотоксическими эффектами в исследованных органах. Экспериментально продемонстрирована возможность антигенотоксической коррекции поврежденности ДНК при стрептозоцин-индуцированном диабете;
- впервые на экспериментальной модели *in vivo* показано, что перинатальная иммунная активация сопровождается повреждением ядерной и митохондриальной ДНК в клетках плаценты и эмбрионов;
- для природных соединений бетаина, бетанина, апигенина, нарингенина и гесперетина впервые с использованием двух конечных точек – хромосомных aberrаций и повреждений ДНК – установлены выраженные, характеризующиеся органо- и тканеспецифичностью антигенотоксические эффекты. Впервые предложен и экспериментально продемонстрирован принцип таргетного антимуtagenеза – направленной защиты определенных органов и тканей организма;
- метод ДНК-комет впервые апробирован в клинике у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и невынашиванием беременности для оценки и мониторинга эндогенно-индуцированной генотоксичности в клетках крови;
- в клиническом исследовании у пациентов с системной красной волчанкой показано, что введение в стандартную терапию лекарственного средства с антигенотоксической активностью – фабомотизола, способствует снижению эндогенно-индуцированной поврежденности ДНК и увеличению устойчивости клеток крови к прооксидантному цито- и генотоксическому воздействию *ex vivo*. Впервые выявлено нарушение в клетках крови пациентов с системной красной волчанкой экспрессии гена репарации окисленного гуанина – *hOGG1*.

Значимость полученных результатов для биологической и медицинской науки и практики.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что:

1. Предложена концепция, предполагающая интеграцию поврежденности ДНК с другими генотоксическими конечными точками в единую методологическую платформу с

обратной связью, обеспечивающую сквозную комплексную оценку генотоксического и антигенотоксического потенциала лекарственных средств на всех этапах их разработки.

2. Показано, что применение только цитогенетического теста *in vivo* в клетках костного мозга для доклинической оценки генотоксичности лекарственных средств на основе наноматериалов может приводить к получению ложноотрицательных результатов. Это определяет приоритетность использования для этой цели метода ДНК-комет, позволяющего оценивать эффекты в различных органах/тканях. Обоснована целесообразность использования клеток цельной периферической крови в качестве тест-системы для исследования генотоксических свойств наноматериалов в экспериментах *in vitro*.

3. Выявленные эндогенные генотоксические эффекты при стрептозоцин-индуцированном диабете и перинатальной иммунной активации расширяют текущие представления о генотоксическом статусе указанных моделей и свидетельствуют в пользу предположения о существенной роли повреждений ДНК в патогенезе диабета. В свою очередь результаты этих исследований создают необходимую экспериментальную базу для целенаправленного поиска средств фармакологической и/или нутрициологической коррекции эндогенных генотоксических эффектов при сахарном диабете и указывают на очевидные перспективы таких исследований в отношении широкого круга заболеваний, сопровождающихся повышением уровней поврежденности ДНК.

4. Полученные на трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии данные о специфике спонтанной поврежденности ДНК и клеточной гибели в ткани миокарда определяют перспективность углубленных исследований по изучению роли и механизмов клеточной гибели в функционировании миокарда с целью определения новых фармакологических мишеней для терапии заболевания.

5. Анализ профиля тканеспецифичности антигенотоксических эффектов бетанина и апигенина определяет перспективность их дальнейшей разработки в качестве лекарственных средств, предназначенных для направленной протекции от цито- и генотоксических воздействий на нецелевые органы/ткани при проведении противоопухолевой терапии.

6. Установлена высокая эффективность метода ДНК-комет для оценки и мониторинга эндогенно-индуцированной генотоксичности в клинических исследованиях. При этом наряду с оценкой поврежденности ДНК целесообразна *ex vivo* оценка устойчивости клеток крови к прооксидантному цито- и генотоксическому воздействию, что может служить косвенным индикатором состояния системы антиоксидантной защиты.

7. Установлено, что унификация технических условий – температурного режима проведения этапов щелочной денатурации/электрофореза и напряженности электрического поля в ходе электрофореза – обеспечивает меж- и внутрилабораторную сходимость и воспроизводимость результатов, получаемых с применением метода ДНК-комет.

8. Предложены методические приемы регистрации повреждений ДНК методом ДНК-комет в половых и эмбриональных клетках экспериментальных животных. Для оценки генотоксического риска в половых клетках наиболее целесообразным определен подход,

предусматривающий регистрацию повреждений ДНК в одно- и двухклеточных эмбрионах, полученных от экспонированных животных.

9. Выявление повреждающей ДНК активности у морфина определяет необходимость развернутого исследования генотоксической опасности опиатов методами регистрации повреждений ДНК. Результаты, полученные при исследовании парацетамола, свидетельствуют о его генотоксической безопасности.

Кроме того, **практическая значимость диссертационной работы** заключается в том, что для применения в регуляторной токсикологии разработаны и утверждены следующие методические рекомендации: «Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений» (2006), «Оценка генотоксических свойств методом ДНК-комет *in vitro*» (2010), «Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях» (2012), «Методические рекомендации по оценке мутагенных свойств лекарственных средств» (2012), «Методические рекомендации по оценке канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ в краткосрочных тестах» (2012), «Оценка генотоксичности *in vitro* и *in vivo* методом ДНК-комет» (2025) и методические указания «Оценка мутагенной активности пестицидов» (2016).

Содержание диссертационной работы и ее оформление.

Диссертационная работа изложена на 314 страницах машинописного текста. Структура работы традиционна и логична: **введение**, **4 главы** (обзор литературы, описание использованных материалов и методов, главы, состоящей из 8 разделов, подробно описывающей собственные исследования и их результаты), **заключение**, в котором сформулирована концепция, **выводов и списка литературы**. Работа содержит 31 таблицу и 15 рисунков. Список литературы включает 374 источника, из них 43 – на русском языке. Оформление работы соответствует требованиям ВАК.

Введение содержит несколько разделов, включающих доказательства актуальности темы исследования, описание степени разработанности темы исследования; формулировку цели и задач исследования, описание научной новизны исследования, описания теоретической и практической значимости исследования, характеристику методологии и методов исследования, перечисление положений, выносимых на защиту, доказательства достоверности результатов, перечисление 25 научных мероприятий, на которых было апробировано исследование, описание объема и структуры диссертации, публикаций, написанных по материалам диссертации и описание личного вклада автора.

Первая глава. Обзор литературы.

Обзор занимает 81 страницу, написан грамотно и достаточно подробно: от общих представлений о механизмах мутагенеза и его медицинских последствий до представления

экспериментальных данных и опыта практического применения антимуtagenной защиты организма в рамках двух основных направлений: фармакологического и нутрициологического. Обзор читается на одном дыхании, прекрасно иллюстрирован и может быть использован как четкое и краткое учебное пособие.

Вторая глава. Материалы и методы. Глава содержит разнообразный и очень хорошо структурированный методический материал, который может быть использован как готовое методическое пособие для воспроизведения «*ab ovo usque ad mala*» всех исследований, выполненных в диссертационной работе. Глава состоит из 13 разделов, включает описание экспериментальных животных, их содержание и методы работы с ними, краткую характеристику исследованных веществ и использованных реактивов, подробное описание принципа метода комет и постановки экспериментов, а также инструментальный анализ технических параметров электрофореза. Подробно описаны методы и экспериментальные модели *in vivo*: цитогенетический анализ в клетках костного мозга мышей, модель стрептозоцин-индуцированного диабета, алкогольной кардиомиопатии и модель перинатальной иммунной активации, а также все манипуляции, проведенные в эксперименте. Особенную ценность представляет описание оценки поврежденности ДНК у пациентов, страдающих системной красной волчанкой, у пациентов с неразвивающейся беременностью, а также у пациентов с тяжелой и сочетанной травмой.

Третья глава. Результаты исследований и обсуждение. Текст структурирован аналогично второй главе и содержит 8 разделов, в которых представлены экспериментальные данные, результаты их статистической обработки и обсуждение. Каждый раздел завершается заключением, в котором отмечается новизна и значимость представленных данных, указываются методические документы, разработанные с по результатам исследований и, что особенно важно, намечаются задачи, которые представляют интерес для развития конкретного направления исследований.

Разделы 3.1 и 3.2 описывают исследования, выполненные для создания надежной экспериментальной базы и получения воспроизводимых результатов в тесте ДНК-комет.

Раздел 3.1 посвящен выявлению причин меж- и внутрилабораторной вариабельности данных в исследованиях с применением метода ДНК-комет. Для проведения исследований использованы 7 камер для горизонтального электрофореза от разных производителей. Показано, что основной вклад в вариабельность данных, получаемых методом ДНК-комет, вносят различия в температурных условиях щелочной денатурации и электрофореза. Изюминкой здесь является использование рециркуляции электрофоретического раствора.

В Разделе 3.2 описаны эксперименты, проведенные для разработки методических приемов регистрации повреждений ДНК методом ДНК-комет. Эти исследования выполнены на материале половых и эмбриональных клеток мышей, экспонированных *in vivo* к трем модельным генотоксикантам: метилметансульфонату (3 дозы), этопозиду (2 дозы) и циклофосфамиду. Эти эксперименты можно приводить как пример многостороннего контроля

для выявления артефактов. Так, например, во избежание проблем с лизисом проверена возможность использования ингибиторов ферментов репарации ДНК.

Кроме филигранной техники выполнения экспериментов в этом разделе привлекает внимание доказательство того, что способ деконденсации хроматина не оказывает значимого влияния на длину хвоста комет, а наблюдаемый высокий уровень поврежденности ДНК не связан с артефактной фрагментацией ДНК под действием эндогенных факторов. Очень ценным представляется доказательство того, что ДНК сперматозоидов *per se* содержит большое количество щелочно-лабильных сайтов, обуславливающих высокие уровни поврежденности ДНК в щелочной версии эксперимента.

По результатам проведенных исследований предложены методические приемы регистрации повреждений ДНК методом ДНК-комет в половых и эмбриональных клетках экспериментальных животных. Наиболее целесообразным для оценки генотоксических рисков в половых клетках определен подход, предусматривающий регистрацию повреждений ДНК в одно- и двухклеточных эмбрионах, полученных от экспонированных животных.

Раздел 3.3. Оценка генотоксичности лекарственных средств-кандидатов и отдельных лекарственных средств методом ДНК-комет.

В этом разделе описаны ранее неизвестные, регистрируемые на уровне первичных повреждений ДНК генотоксические эффекты морфина, характеризующиеся тканеспецифичностью и зависимостью от режима применения. Это указывает на необходимость дальнейшего развернутого исследования морфина и других опиатов на генотоксическую активность. Имеющиеся в литературе сведения о генотоксичности парацетамола не подтверждены в настоящем исследовании.

На основе опыта доклинической оценки 34 лекарственных средств-кандидатов и экспериментальных исследований с применением метода ДНК-комет разработана серия методических рекомендаций и методические указания по оценке генотоксичности *in vitro* и *in vivo* методом ДНК-комет в щелочной версии.

Раздел 3.4 Оценка генотоксичности нанокристаллов кремния и катионных липосомальных наночастиц

Делается заключение о том, что потенциальную генотоксичность наноматериалов имеет смысл определять на млекопитающих *in vivo* в тесте ДНК-комет в нескольких тканях при различных сроках и режимах экспозиции, а также *in vitro* на цельной периферической крови.

Раздел 3.5 Оценка эндогенно-индуцированной генотоксичности

Самым интересным в этом разделе стал анализ частоты возникновения так называемых атипичных комет – феномена, на который обычно не обращают внимание, хотя, как показал А.К.Жанатаев, частота обнаружения в печени и почках мышей при стрептозоцин-

индуцированном диабете при разных способах введения может достигать 40%, причем этот феномен не наблюдается в клетках головного мозга, поджелудочной железы и семенников.

На модели алкогольной кардиомиопатии (АКМП) показана перспективность изучения роли и механизмов аутофагии в функционировании миокарда с целью определения фармакологических мишеней и разработки средств терапии АКМП и других сердечно-сосудистых патологий.

На модели перинатальной иммунной активации липополисахаридом у крыс обнаружено увеличение поврежденности ДНК в клетках плаценты, головы и туловища эмбрионов, причем генотоксический эффект наиболее выражен в голове эмбрионов. Это доказывает патогенетическую роль повреждений ДНК в развитии неврологических нарушений, выявляемых у потомства в результате перинатальной иммунной активации матери.

Раздел 3.6 Исследование органо- и тканеспецифичности антигенотоксических эффектов ряда соединений природного происхождения

Для антиоксидантов бетаина, бетанина, апигенина, нарингенина и гесперетина выявлены выраженные, характеризующиеся органо- и тканеспецифичностью антигенотоксические эффекты, что является первым экспериментальным доказательством реализации таргетной антигенотоксической защиты. Полученные данные определяют перспективность дальнейшей разработки бетанина и апигенина в качестве сопроводительных средств для направленной защиты от цитостатического воздействия нецелевых органов/тканей при проведении соответствующей противоопухолевой терапии.

Раздел 3.7 Оценка эндогенной генотоксичности у пациентов с невынашиванием беременности и при тяжелой сочетанной травме

Показано, что у пациентов с начавшимся выкидышем на всех сроках наблюдения и у пациентов с неразвивающейся беременностью наблюдалось увеличение поврежденности ДНК, однако полученные показатели не отличались статистически значимо от соответствующего показателя для здоровых доноров ввиду высокой вариабельности значений внутри групп пациентов. В то же время у пациентов с неразвивающейся беременностью уровень повреждений ДНК оказался статистически значимо выше по сравнению с показателем для лиц с физиологически протекающей беременностью.

Раздел 3.8 Исследование эндогенной генотоксичности у пациентов с системной красной волчанкой и возможности ее антигенотоксической коррекции

Доказано, что введение в стандартную терапию системной красной волчанки лекарственного антигенотоксиканта фабомотизола способствует снижению наблюдаемой в клетках крови пациентов поврежденности ДНК и увеличивает устойчивость клеток к прооксидантному, цито- и генотоксическому воздействию перекиси водорода. Полученные данные определяют перспективность дальнейших исследований по поиску и разработке

эффективных средств коррекции состояния эндогенной генотоксичности у пациентов с системной красной волчанкой.

Глава 4. Заключение. Концепция методологической платформы для сквозной комплексной оценки генотоксического и антигенотоксического потенциала лекарственных средств

Выполненные исследования, а также оценка генотоксических эффектов 34 лекарственных средств явилась обоснованием заключения о том, что повреждение ДНК является универсальным трансляционным биомаркером генотоксичности в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях лекарственных средств. Это создает концептуальную основу для методологической платформы, интегрирующей повреждение ДНК с другими генотоксическими конечными точками (генные, хромосомные и геномные мутации) **в единую систему оценки генотоксического и антигенотоксического потенциала лекарственных средств** на всех этапах их разработки. Основу этой платформы составляют регламентированные валидированные тесты для оценки генотоксичности. Оценка поврежденности ДНК методом ДНК-комет решает при этом критически важную задачу – органо- и тканеспецифичное определение потенциальных генотоксических эффектов. В качестве обобщения впервые предложена система и единый алгоритм проведения экспериментальных, доклинических и клинических исследований генетической безопасности лекарственных средств.

На основе опыта доклинической оценки 34 лекарственных средств-кандидатов и экспериментальных исследований с применением метода ДНК-комет разработана серия методических рекомендаций и методические указания по оценке генотоксичности *in vitro* и *in vivo* методом ДНК-комет в щелочной версии.

Автор отмечает, что представленная методологическая платформа будет расширяться и совершенствоваться по мере получения новых фундаментальных знаний о механизмах генотоксичности и антигенотоксичности, накопления экспериментального материала, разработки новых экспериментальных методов и моделей.

Выводы (их 10) написаны четко, полностью соответствуют поставленным задачам, конкретны, аргументированы и имеют количественное выражение.

Внедрение основных результатов исследования. Для применения в регуляторной токсикологии разработаны и утверждены следующие методические рекомендации: «Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений» (2006), «Оценка генотоксических свойств методом ДНК-комет *in vitro*» (2010), «Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях» (2012), «Методические рекомендации по оценке мутагенных свойств лекарственных средств» (2012), «Методические рекомендации по оценке

канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ в краткосрочных тестах» (2012), «Оценка генотоксичности *in vitro* и *in vivo* методом ДНК-комет» (2025) и методические указания «Оценка мутагенной активности пестицидов» (2016).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты и выводы диссертации могут быть использованы как основа для дальнейших разнонаправленных исследований в области генетической токсикологии, фармакологии, а также исследований в области клинической фармакологии. Текст диссертации, также как публикации по теме диссертационного исследования могут стать основой для чтения курса генетической токсикологии в медицинских и биологических учебных заведениях. Предлагаю издать диссертацию как монографию.

Соответствие задач и выводов.

Все девять задач, поставленных в диссертации, решены в полном объеме и им соответствуют первые 9 пунктов выводов, в большинстве содержащих количественную характеристику результатов исследований (проценты, уровни достоверности - *p*), что еще раз подтверждает их обоснованность. Формулировка последнего пункта выводов является итогом 25 лет исследований автора и содержит заключение о возможности рассматривать повреждение ДНК как универсальный трансляционный биомаркер генотоксичности в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях лекарственных средств.

Автореферат и опубликованные материалы практически полностью отражают основное содержание диссертации.

Диссертационная работа Жанатаева Алия Курмановича соответствует паспорту научной специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, в частности п. №2, п. №3, п. №7, п. №16, п. №21.

Полнота публикаций по теме диссертационной работы

По материалам диссертации опубликовано 50 печатных работ, в том числе: 26 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 21 статья в журналах, индексируемых в Web of Science или Scopus, 20 статей в журналах, индексируемых РИНЦ. Опубликовано 6 методических рекомендаций, 1 методические указания, 1 монография и получен 1 патент на изобретение.

Замечаний по диссертационной работе нет.

В порядке дискуссии хочется задать автору несколько уточняющих вопросов, что несколько не умаляет достоинства работы:

1. В главе 3 Вы пишете, что «имеющиеся в литературе сведения о генотоксичности парацетамола не подтверждены в настоящем исследовании». Как Вы полагаете, какими эффектами обусловлено это различие, поскольку в литературе достаточно много подтверждений генотоксичности парацетамола?

2. Одним из самых тонких моментов анализа в тесте комет является классификация видов (типов) комет и анализ частоты возникновения «атипичных комет» – феномена, на который обычно не обращают внимание. Но частота проявления в печени и почках мышей при стрептозоцин-индуцированном диабете при разных способах введения может достигать 40%, причем этот феномен не наблюдается в клетках головного мозга, поджелудочной железы и семенников – как Вы могли бы это объяснить?

3. Изменилось ли Ваше мнение о механизмах возникновения и трактовке феномена атипичных ДНК-комет по сравнению с тем, как Вы изложили это в статье в 2017 г?

4. Планируете ли Вы дальнейшее развитие Ваших исследований? В случае положительного ответа - как Вы это видите?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Жанатаева Алия Курмановича на тему: «Значимость оценки повреждений ДНК в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях лекарственных средств», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на высоком современном методическом уровне решена актуальная научная задача – выполнена концептуальная разработка методологии оценки генотоксичности и антигенотоксичности лекарственных средств на основе практического опыта анализа поврежденности ДНК в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник

отдела профилактической токсикологии и медико-биологических исследований

Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического

планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального

медико-биологического агентства,

доктор биологических наук



Ингель Фаина Исааковна

13.05.2026

Сведения об учреждении, где работает оппонент:

