

**Отзыв  
официального оппонента на диссертационную работу  
Холовой Шоиры Алимахмадовны на тему: «Изучение влияния  
некоторых природных органических кислот на свойства и  
надмолекулярную структуру холестерина  
*in vitro* физико-химическими методами»  
по специальности 02.00.04 – физическая химия**

Нарушение уровня холестерина в крови человека является одним из факторов, вызывающих возникновение ряда заболеваний (атеросклероз, инсульты, гипертония, ишемическая болезнь сердца и др.). Зачастую для регулирования уровня холестерина применяют химические препараты, длительный прием которых приводит к возникновению ряда побочных эффектов. С целью минимизации негативных последствий для снижения холестерина и профилактики возникновения сердечно-сосудистых заболеваний все большее применение находят природные органические кислоты (аскорбиновая, лимонная, янтарная и т.д.), широко распространенные в растительном и животном мире. Также становится все более популярной ацетилсалициловая кислота в качестве средства для разжижения крови. Несмотря на растущую тенденцию применения, механизм влияния природных кислот на структуру и агрегатное состояние холестерина остается малоизученным. Наиболее информативным методом для изучения данного вопроса является метод спиновых меток, т.к. он применим при физиологических температурах, что позволяет получать структурную информацию о биологических макромолекулах в нативных условиях.. Учитывая вышесказанное, тема диссертационной работы Холовой Ш.А., посвященная изучению воздействия природных кислот на агрегатное состояние холестерина, является актуальной.

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

Обоснованность полученных оригинальных результатов достаточно высока и подкреплена большим объемом экспериментального материала, критическим анализом существующей по данному вопросу литературы (в

том числе и зарубежной), применением современных и надежных методов физико-химического анализа, организацией и личным выполнением лабораторных исследований.

Выполнена экспериментально-теоретическая работа, вносящая существенный вклад в развитие физической химии и фармакологии, в изучение влияния природных органических кислот на структуру и агрегатное состояние холестерина.

Работа имеет большой экспериментальный объем, выполнена на высоком научном уровне, выводы обоснованы и объективно отражают содержание работы.

#### **Достоверность и новизна, полученных результатов**

Диссертантом получены новые научные результаты:

1. Изучено влияние добавки аскорбиновой, янтарной и лимонной кислот в условиях *in vitro* на изменение рН, показателя преломления и растворимости холестерина;
2. Используя метод спиновой метки, изучено влияние органических кислот на агрегатное состояние холестерина;
3. Установлено, что влияние аскорбиновой, янтарной, лимонной, ацетилсалicyловой и хенодезоксихолевой кислот на молекулярную структуру холестерина носит неоднозначный характер;
4. Разработан подход к изучению надмолекулярной структуры холестерина, который может быть использован для изучения состояния холестерина в биологических мембранах.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена использованием современных методов физико-химического анализа и методов обработки.

#### **Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов**

Теоретическая значимость диссертационной работы Холовой Ш.А. состоит в установлении механизма влияния аскорбиновой, янтарной, лимонной, ацетилсалicyловой и хенодезоксихолевой кислот на надмолекулярную структуру холестерина методом спиновой метки на приборе ЭПР *in vitro*.

Практическая значимость работы состоит в том, что полученные данные об изменении pH и растворимости холестерина в различных концентрациях аскорбиновой, янтарной, лимонной и ацетилсалициловой кислот и в их смесях в физиологическом растворе позволили установить количественные критерии по использованию этих органических кислот при гипо- и гиперхолестеринемии. Также разработан метод, который может быть использован для изучения взаимодействия хенодезоксихолевой кислоты с холестерином и кинетики формирования и растворения холестериновых камней. В целом, полученные результаты представляют интерес для специалистов, работающих в области биомедицины и молекулярной биологии.

### **Оценка содержания диссертации, её завершенность**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и списка цитируемой литературы.

В введении обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель и задачи исследования, показана научная новизна, практическая ценность полученных результатов исследования и приведены положения, выносимые на защиту. Также представлены сведения об апробации работы, о публикациях и личном вкладе автора, о структуре и объеме диссертационной работы.

В первой главе представлен обзор литературных источников, посвященных химико-биологической характеристике холестерина, истории его открытия, формах холестерина, встречающихся в организме. Рассмотрены биологические свойства холестерина, способность растворяться в воде и в желчных кислотах. Рассмотрены вопросы образования комплекса холестерина с липопротеидами. Рассмотрен процесс агрегации микрокомплексов холестерина в желчи - как основной причины образования холестериновых желчных камней. Рассмотрена история возникновения желочно-кислотной терапии, направленной на растворение холестерина. Уделено определенное внимание структуре и свойствам аскорбиновой, лимонной янтарной и ацетилсалициловой кислот. Показано, что их применение снижает риск возникновения ряда заболеваний.

По части спиновых меток описана суть метода применительно к полимерной матрице. Подчеркнуто отличие метода спиновых меток от метода спиновых зондов. Описано применение метода ЭПР и СМ для холестерина. Рассмотрены классы нитроксильных радикалов, используемых для биологических объектов.

Во второй главе содержится характеристика материалов и методов исследования.

В третьей главе представлены результаты экспериментальных исследований, по изучению изменения рН, показателя преломления и растворимости холестерина, как в чистых кислотах, так и в смесях лимонной, аскорбиновой, янтарной кислот в среде физиологического раствора, а также результаты исследования системы  $\text{CaCl}_2$  – холестерин –  $\text{H}_2\text{O}$ .

В четвёртой главе представлены и обсуждены результаты экспериментов, проведенных в ходе выполнения диссертационной работы по изучению влияния природных органических кислот: ацетилсалициловой, янтарной, лимонной, аскорбиновой и хенодезоксихолевой на свойства и надмолекулярную структуру холестерина методом спиновой метки.

В Заключении обобщены результаты обработки литературных источников и собственных экспериментальных исследований автора.

На основании проведенных исследований автором: установлено, что минимальное количество лимонной, аскорбиновой, янтарной кислот и их смесей в физиологическом растворе влияет на значение рН и показателя преломления раствора; показано, что растворимость холестерина находится в прямой зависимости от концентрации и разновидности кислот; при исследовании тройной диаграммы  $\text{CaCl}_2$  – холестерин –  $\text{H}_2\text{O}$ , установлено образование двух фаз: холестерин 0,5  $\text{H}_2\text{O}$  и холестерин 0,8  $\text{CaCl}_2$ ; используя метод нитроксильных спиновых меток, доказано взаимодействие лимонной, аскорбиновой, янтарной, ацетилсалициловой и хенодезоксихолевой кислот с холестерином; установлено, что хенодезоксихолевая кислота, взаимодействуя с холестерином, образует везикулу ХДХК – ХЛ; установлено, что аскорбиновая кислота поглощает нитроксильный радикал, что свидетельствует об антиоксидантном свойстве аскорбиновой кислоты.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. Нет логического заключения по главам и подглавам литературного обзора и закономерного перехода к следующей части работы.

2. На страницах 33, 40, 43, 53, 58 сказано, что эксперимент проводился по методике, описанной во второй главе Материалы и методы исследования. Было бы желательно просто поставить ссылку.

3. На страницах 32, 37 и 68 повторяется предложение: «Влияние pH на физиологические процессы настолько велико, что уже незначительное изменение этой величины может заметно изменить скорость процесса или даже совсем приостановить его».

4. На рисунке 5, дублирующем таблицу 3, изменение растворимости холестерина в зависимости от концентрации кислот в физрастворе, в случае с лимонной и аскорбиновой кислотами носит экстремальный характер. В то время как данные таблицы 3 показывают, что изменение растворимости незначительно и может находиться в пределах ошибки. Было бы желательно уточнить данные или обосновать появление максимумов на кинетических кривых.

5. Было бы желательно, для сравнения эффективности исследуемых органических кислот, привести литературные данные относительно изменения pH и растворимости холестерина при добавлении ацетилсалициловой кислоты, зачастую используемой для профилактики заболеваний, связанных с повышением уровня холестерина в крови человека.

6. Главу 3 «Обсуждение результатов» и Главу 4 «Исследование влияния природных органических кислот на надмолекулярную структуру холестерина методом спиновой метки» было бы желательно объединить в одну главу, т.к. Глава 4 также является Обсуждением результатов, и разделить на подглавы.

7. Заключение слишком велико (с 67 по 82 стр.), фактически это краткое содержание диссертации.

Данные замечания не умаляют достоинства диссертационной работы и не влияют на значимость полученных научных результатов.

### **Публикации автора**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, включенных в список ВАК РФ.

**Соответствие автореферата основному содержанию диссертации**

Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертации.

**Соответствие диссертации и автореферата требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011.**

Структура, содержание, а также оформление списка цитируемой литературы, за исключением небольших погрешностей, соответствуют ГОСТу Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. М.: Стандартинформ. – 2012».

**Заключение**

Диссертация «Изучение влияния некоторых природных органических кислот на свойства и надмолекулярную структуру холестерина *in vitro* физико-химическими методами», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия написана Холовой Ш.А. самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и свидетельствует о личном вкладе Холовой Ш.А. в физическую химию. В диссертационной работе содержатся рекомендации по практическому применению полученных результатов при профилактике гипо- и гиперхолестеринемии, при изучении взаимодействия хенодезоксихолевой кислоты с холестерином, а также для специалистов, работающих в области биомедицины и молекулярной биологии. Диссертационная работа Холовой Ш.А. соответствует пункту 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства России от 24.09.2013 г. № 842.

Основные научные результаты диссертационной работы Холовой Ш.А. опубликованы в рецензируемых научных изданиях, что соответствует требованиям пункта 11 «Положения о присуждении ученых степеней».

В диссертационной работе Холовой Ш.А. цитирование оформлено корректно, ссылки на авторов, источники заимствования, соавторов оформлены в соответствии с критериями, установленными пунктом 14 «Положения о присуждении ученых степеней».

**Диссертация Холовой Шоиры Алимахмадовны «Изучение влияния некоторых природных органических кислот на свойства и надмолекулярную структуру холестерина *in vitro* физико-химическими методами» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 - физическая химия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи в области изучения структуры, свойств и агрегатного состояния холестерина, имеющей существенное значение для физической химии, что соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.04 - физическая химия.**

Официальный оппонент,  
 Горшкова Раиса Михайловна,  
 кандидат химических наук по специальности  
 02.00.04 - физическая химия, доцент,  
 ведущий научный сотрудник  
 Института химии им. В.И.Никитина  
 АН Республики Таджикистан



*Раиса*

734063, Республика Таджикистан,  
 г. Душанбе, ул. С.Айни 299/2  
 +992 884-88-26-26  
 E.mail: [gorshkova.raisa@gmail.com](mailto:gorshkova.raisa@gmail.com)

Подпись Горшковой Р.М. заверяю:  
 ученый секретарь  
 Института химии им. В.И.Никитина АН РТ,  
 к.х.н.

*Норова*

Норова М.Т.

Дата: 01.09.2015 г.

