

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, доцента

Хобраковой Валентины Бимбаевны

на диссертационную работу Киселёвой Дарьи Александровны
на тему «Влияние композиции экстрактов *Rhaponticum carthamoides* и шрота
Vaccinium oxycoccos на углеводный и липидный обмен (экспериментальное
исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая
фармакология

Актуальность темы исследования

При корректном содержании макронутриентов (белков, жиров и углеводов) обеспечивается баланс/равновесие между затратой и потребностью организма в энергии относительно текущего состояния здоровья и объема переносимых ежедневно нагрузок, к которым относится не только физическая, но и умственная, психоэмоциональная активность. Дисбаланс любого обменного процесса приводит к различным осложнениям работы систем органов и всего организма. Так, нарушения углеводного, липидного обмена, в том числе гомеостаза глюкозы, связаны с основными факторами риска развития резистентности к инсулину, дислипидемии и представляют собой серьезную проблему для специалистов здравоохранения.

Хорошо известно, что растения являются неисчерпаемым источником биологически активных соединений с потенциальным терапевтическим эффектом. Наличие нескольких активных компонентов/соединений, воздействующих через разные биологические пути, обеспечивает проявление растениями множества фармакологических эффектов, среди которых адаптогенные, противовоспалительные, гиполипидемические, гипогликемические, гепатопротекторные свойства являются одними из наиболее значимых. Так, растительные источники с адаптогенными свойствами повышают устойчивость организма к неблагоприятным (экстремальным) факторам внешней среды, а также сопротивляемость к вредному воздействию широкого спектра факторов физической, химической и биологической природы. Более того, низкая стоимость растительных

источников и минимальные побочные эффекты являются основанием для их использования в качестве лекарственных средств для профилактики и лечения многих заболеваний.

В связи с чем использование природных соединений растительного происхождения, исследование их свойств и создание на их основе новых видов продукции с широким спектром фармакологической активности является актуальным, а диссертационная работа Киселёвой Д.А., посвященная разработке и изучению влияния композиции на основе экстрактов левзеи сафлоровидной и шрота клюквы обыкновенной на углеводный и липидный обмен, обоснованной и представляет несомненный научный и практический интерес.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации

Соискателем впервые изучено влияние новой композиции на основе экстрактов левзеи сафлоровидной и шрота клюквы обыкновенной, содержащих экдистен и урсоловую кислоту соответственно, на углеводный и липидный обмен.

Впервые автором проведён скрининг гипогликемической активности композиции на основе экстракта левзеи и экстракта шрота клюквы, на основании которого подобрано эффективное соотношение компонентов растительной композиции — 70:500 мг/кг. Впервые выявлено, что разработанная композиция обладает адаптогенными свойствами на фоне физической нагрузки, а на модели изолированной перегрузки скелетных мышц с операцией тенотомии - выраженной анаболической активностью, сопоставимой с активностью смеси действующих веществ — экдистена и урсоловой кислоты. Впервые продемонстрировано, что однократное введение композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг способствует повышению уровня эндогенного тестостерона. Показано, что длительное введение разработанной композиции не оказывает кардиотоксического эффекта, негативного влияния на поведение,

физиологическое состояние, биохимические показатели крови экспериментальных животных.

Впервые на диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа продемонстрировано положительное влияние композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг на показатели липидного обмена, а также отсутствие токсических эффектов в отношении органов-мишеней (печень, поджелудочная железа). Впервые получены данные, указывающие на влияние разработанной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг на перераспределение жировой ткани, характеризующееся уменьшением размеров адипоцитов белой и бурой жировой ткани на фоне генетической модели сахарного диабета II типа.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Работа представляет самостоятельное научное исследование, выполненное на большом объеме материала и высоком методическом уровне. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов не подвергаются сомнениям и подтверждаются значительным количеством проанализированного материала (эксперименты проведены на 100 мышах линии C57BL/6J обоего пола, 424 аутбредных мышах CD-1 обоего пола, 14 самцах мышей линии C57BL/6Ау, 80 крысах сток Вистар обоего пола), грамотным дизайном и использованием высокоинформативных и современных методов исследования, которые были подвергнуты тщательному и адекватному статистическому анализу. Основные результаты диссертации обсуждались на научных конференциях различного уровня, а также отражены в публикациях: из 13 опубликованных научных работ 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из которых 3 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus). Во всех работах отмечается определяющий вклад соискателя, являющегося основным автором. Опубликованные научные труды в полной

мере отражают основные положения и выводы диссертации. Представленные выводы являются логичным завершением диссертации и свидетельствуют о решении в полной мере всех поставленных задач.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Полученные теоретические знания углубляют и расширяют представление о фармакологических эффектах экстракта левзеи, экстракта шрота клюквы и композиции на их основе в отношении метаболизма глюкозы и липидов в норме и при патологии сахарного диабета II типа. Практическая значимость исследования показывает и обосновывает перспективность дальнейшей разработки биологически активной добавки на основе композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы, способствующей восстановлению и поддержанию метаболических процессов организма.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Киселёвой Д.А. состоит из введения, трех глав, включая обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы, включающий 236 источников (из них 24 отечественных и 212 зарубежных). Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 35 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы изложен на 25 страницах. В данной главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Глава содержит сведения о метаболизме и взаимосвязи белков, жиров и углеводов, которые являются основными источниками энергии организма как в состоянии покоя, так и на фоне физических нагрузок. Рассмотрены подходы к лечению нарушений метаболизма, в том числе с помощью растительных средств как ценных источников новых биологически активных молекул с

большим терапевтическим потенциалом. Особое внимание автор уделяет анализу двух классов природных соединений: пентанциклические тритерпены (урсоловая кислота) и фитоэкдистероиды (экдистен), а также характеристике их основных источников – клюквы обыкновенной и левзеи сафлоровидной. В завершении обзора литературы соискателем представлены механизмы гипогликемического, гиполипидемического, анаболического действия данных природных соединений, доказывающих их положительное влияние на обмен белков, жиров и углеводов.

Во второй главе диссертации содержатся сведения о материалах и методах исследований; соискатель описывает дизайн экспериментов, методологию и конкретные методы, использованные для решения задач исследования.

Третья глава диссертации, содержащая информацию о результатах собственных исследований и их обсуждение, тщательным образом структурирована, содержит обсуждение полученных результатов с привлечением данных литературы. На основании скрининга композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на экспериментальной модели оценки изменения показателей углеводного обмена соискателем подобрано эффективное соотношение компонентов композиции – 70:500 мг/кг. Проведены исследования наличия у составленной композиции адаптогенных, анаболических свойств, а также проведена оценка влияния композиции на концентрацию тестостерона. Изучено токсическое влияние композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на организм экспериментальных животных при её длительном введении. В завершении проведены исследования влияния композиции на углеводный, липидный обмен на фоне патологических изменений, в качестве которых соискатель использовал диет-индуцированную модель сахарного диабета II типа, генетическую модель сахарного диабета II типа.

Киселёва Д.А. обнаружила, что композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг обладает гипогликемической активностью как без,

так и на фоне физической нагрузки. Кроме того, разработанная композиция обладает адаптогенными свойствами, что обусловлено снижением концентрации глюкозы и лактата как в крови, так и в мышцах животных после выполнения физической нагрузки. Установленная анаболическая активность композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг проявляется за счёт развития гипертрофии мышцы *m.soleus*, тогда как увеличение уровня тестостерона после однократного введения композиции обусловлено наличием в составе композиции экстракта шрота клюквы. Соискатель доказала отсутствие кардиотоксического эффекта, негативного влияния на поведение, физиологическое состояние, биохимические показатели крови экспериментальных животных при длительном введении (4 недели) композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг. В отдельной серии экспериментов соискатель показывает, что 4-х недельное введение композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг на фоне диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа положительно влияет на показатели липидного обмена и не усугубляет течение патологических процессов в печени и поджелудочной железе, тогда как на генетической модели сахарного диабета II типа способствует уменьшению липидных капель в белых и бурых адипоцитах, предотвращая тем самым развитие гипертрофического ожирения.

На основании анализа диссертации можно сделать вывод о завершённости работы Киселёвой Д.А. Диссертация выполнена и оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

Принципиальных возражений основная концепция работы, положения, выносимые на защиту, полученные данные не вызывают. При общей положительной оценке работы Киселёвой Д.А. представляется необходимым сделать ряд замечаний и пожеланий:

1. В диссертации и автореферате нет сведений о способе получения экстрактов корней левзеи сафлоровидной и шрота клюквы обыкновенной.
2. В работе в разделе «Введение» не указаны организации, в которых были внедрены результаты исследования.
3. В главе «Обзор литературы» раздел 1.4 «Растительные источники как подход к коррекции нарушения метаболизма (обмена веществ)» составляет всего лишь одну страницу; следовало бы указать конкретные примеры лекарственных средств растительного происхождения, которые применяются для коррекции нарушения метаболизма (используя ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов последних 5 лет по данной теме).
4. В диссертации на стр. 81 рисунок 28 имеет подписи к микрофотографиям: А, Б, В, Г, однако в названии рисунка нет пояснения, что означают данные буквы.

В целом, работа производит благоприятное впечатление, все приведенные замечания и пожелания не снижают степени научной новизны, практической значимости представленной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Киселёвой Дарьи Александровны на тему «Влияние композиции экстрактов *Rhaponticum carthamoides* и шрота *Vaccinium oxycoccus* на углеводный и липидный обмен (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача в области фармакологии, клинической фармакологии по разработке и изучению влияния композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на метаболические процессы организма (углеводный, липидный обмен). По своей актуальности, объему выполненных

исследований, научно-методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Киселёвой Д.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.10.2023 № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:
Заведующий лабораторией
экспериментальной фармакологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки «Институт общей и
экспериментальной биологии» СО РАН

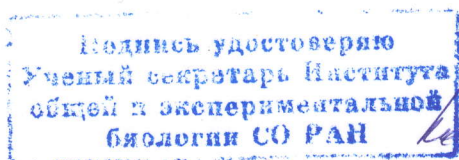
доктор биологических наук, доцент *Хобракова* - Хобракова Валентина Бимбаевна

(специальность 06.02.01 – диагностика болезней
и терапия животных, патология, онкология и морфология животных)

Адрес: ФГБУН ИОЭБ СО РАН
670047, Российская Федерация, г. Улаан-Удэ, ул. Сахьяновой, д.6
тел. +7 (3012) 43-47-43
e-mail: val0808@mail.ru



«31» января 2024 г.



Козырева Л.П.
31.01.24