

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Алтайский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

к.м.н. Киселёва Д.А.

И.Е. Бабушкин

«04» февраля 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Киселёвой Дарьи Александровны на тему «Влияние композиции экстрактов *Rhaponticum carthamoides* и шрота *Vaccinium oxycoccos* на углеводный и липидный обмен (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Киселёвой Дарьи Александровны посвящена разработке и изучению влияния композиции на основе экстрактов левзеи сафлоровидной и шрота клюквы обыкновенной, содержащих экдистен и урсоловую кислоту соответственно, на углеводный и липидный обмен.

Жизнедеятельность клетки, ткани, органа и организма в целом обеспечивается благодаря протеканию множества химических реакций, в результате которых химическая энергия становится доступной для организма, что объединено в понятие метаболизм (обмен веществ). Использование людьми препаратов растительного происхождения при нарушениях обмена веществ является распространенной практикой во всем мире. Так, адекватное возмещение израсходованной энергии, предотвращение утомления и ускорение процессов восстановления организма после физических нагрузок стало возможным за счет увеличения энергетической ценности

питания, что, в свою очередь, привело к разработке биологически активных добавок на основе растительного сырья.

Многочисленные исследования подтверждают наличие широкого спектра фармакологических свойств лекарственных растений путем изучения биологической активности растительных экстрактов, а также входящих в их состав вторичных метаболитов. Благодаря наличию последних, растения обладают множеством фармакологических свойств, в том числе гиполипидемическими, гипогликемическими, гипотензивными, адаптогенными свойствами. Это отражает большой терапевтический потенциал разработки комплексных растительных композиций, отличающихся от однокомпонентных композиций возможным наличием синергических эффектов, сочетанности действия фармакологических эффектов компонентов композиции.

Таким образом, диссертационная работа Киселёвой Д.А., посвященная разработке эффективной комплексной растительной композиции, способствующей восстановлению и поддержанию метаболических процессов организма как в покое, так и после физических нагрузок, является актуальной, направлена на решение фундаментальных задач современной фармакогнозии, фитохимии, экспериментальной фармакологии.

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

В своей работе Киселёва Д.А. впервые провела скрининг гипогликемической активности растительной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в глюкозотолерантном тесте у экспериментальных животных (мышей, крыс) без и на фоне физической нагрузки, подобрала эффективное соотношение компонентов растительной композиции (70:500 мг/кг).

Впервые выявлено, что композиция экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг обладает адаптогенными свойствами на фоне физической нагрузки и выраженной анаболической активностью, сопоставимой с активностью смеси действующих веществ – экдистена и урсоловой кислоты, способствует повышению уровня эндогенного тестостерона после её однократного введения. Кроме того, продемонстрировано, что длительное введение разработанной композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг не оказывает кардиотоксического эффекта, негативного влияния на поведение, физиологическое состояние, биохимические показатели крови экспериментальных животных.

Впервые обнаружено, что применение композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг на фоне генетической модели сахарного диабета II типа обеспечивает уменьшение размеров адипоцитов белой и бурой жировой ткани, тогда как на фоне диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа композиция оказывает положительное влияние на показатели липидного обмена и не усугубляет течение патологических процессов в печени и поджелудочной железе.

В связи с этим экспериментальное исследование влияния комплексной растительной композиции на основе экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозе 70:500 мг/кг на метаболические показатели (углеводный и липидный обмен), приведенное в диссертационной работе Киселёвой Д.А., открывает перспективу использования разработанной композиции для фармакологической коррекции в комплексной профилактике метаболических нарушений.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации Киселёвой Д.А. базируются на тщательном анализе отечественной и зарубежной литературой, продуманном дизайне исследования, достаточном объеме экспериментального материала, использовании высокоинформативных актуальных методов исследования и современного оборудования, применением адекватных статистических критериев для обработки полученных экспериментальных данных и грамотно сформулированными выводами.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Указанная область научных исследований соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), а именно пунктам: 3 – «Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*»; 5 – «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток»; 7 – «Экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности лекарственных средств. Изучение токсичности при однократном и многократном введении, включая оценку специфической токсичности и нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, аллергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность)».

Значимость для науки и практики полученных результатов

Теоретическая значимость исследования заключается в изучении фармакологической активности новой композиции на основе экстракта левзеи и экстракта шрота клюквы в норме и при патологии, изучении её влияния на липидный обмен, метаболизм глюкозы, перераспределение жировой ткани, уровня

тестостерона, а также безопасности и переносимости композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы при её длительном введении.

Практическая ценность результатов диссертационной работы заключается в том, что проведенные экспериментальные исследования показали перспективность композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы для разработки новых средств растительного происхождения, способствующих восстановлению или поддержанию уровня метаболических процессов (углеводного, липидного обмена).

Работа была поддержана договором НИР № 1-14/51-22 ООО БЭГРИФ в рамках гранта Миннауки г. Новосибирска «Исследование фармакологической активности и безопасности продуктов на основе тритерпеноида и стероидных соединений ландшафтных растений Сибири и Алтая для коррекции метаболических процессов и повышения работоспособности». Работа выполнена в рамках государственного задания ФНИ НИОХ СО РАН «Современные подходы к изучению токсико-фармакологических свойств биологически активных веществ, лекарственных форм и материалов для медицины» (рук. проф. Т.Г. Толстикова), (приоритетное направление 1.4.5.4 Химико-биологический скрининг новых лекарственных средств).

Содержание и оформление диссертации

Диссертация Киселёвой Д.А. представляет собой законченный труд, в котором полностью достигнуты поставленные цели и задачи исследования. Диссертация четко структурирована, построена по стандартному плану в соответствии с существующими требованиями ВАК и ГОСТ. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 35 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 236 источника, в том числе 212 работ иностранных авторов.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности проблемы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, публикации. Цель и задачи исследования сформулированы четко, соответствуют названию работы. В первой главе диссертации проведён анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. Представлены сведения о метаболизме и взаимосвязи пищевых макронутриентов, рассмотрены подходы к лечению нарушений метаболизма, в том числе с помощью растительных средств, проанализированы два класса природных соединений: пентанциклические тритерпены (урсоловая кислота) и фитоэкдистероиды (экдистен), а также представлены механизмы гипогликемического, гиполипидемического, анаболического действия данных природных соединений, доказывающих их положительное влияние на метаболические показатели.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Подробно охарактеризованы экспериментальные животные, используемые в исследовании, условия их содержания, приведены сведения о распределении по сериям эксперимента. Автором представлено описание методов исследования, использованных в диссертационной работе. Работа выполнена с использованием широкого набора экспериментальных методов: гистологическое исследование тканей (печени, поджелудочной железы, сердца, жировой ткани, почек, селезёнки, сердца), биохимический анализ сыворотки крови, иммуноферментный анализ концентрации тестостерона. Приведены методы статистического анализа полученных результатов. Методы исследования, использованные в работе, адекватны поставленной цели и задачам.

Основной является глава, содержащая информацию о собственных результатах исследования. Автор последовательно описывает полученные результаты, числовые данные приведены в виде таблиц, наиболее значимые эффекты хорошо иллюстрированы рисунками и гистограммами. Толкование всех представленных результатов является адекватным полученному фактическому материалу, что демонстрирует способность автора анализировать полученные результаты.

В разделе «Заключение» Киселёва Д.А. подтвердила решение всех поставленных задач диссертационной работы. Автором убедительно доказано, что разработанная композиция на основе экстрактов левзеи и шрота клюквы оказывает положительное влияние на метаболизм глюкозы, показатели липидного обмена в норме и на фоне патологических изменений и не оказывает токсического влияния на организм *in vivo*.

Выводы полностью основаны на полученных диссертантом результатах, отражают цель и суть проведенного исследования, соответствуют поставленным задачам.

Замечания и вопросы к диссертационной работе

Замечаний, принципиально влияющих на выводы по диссертации, не имеется. В работе встречаются отдельные опечатки и ошибки, неудачные фразеологические обороты, которые, однако, не снижают значимость проведенных исследований.

В плане научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему при моделировании диет-индуцированного сахарного диабета был выбран именно такой пищевой рацион? Почему для моделирования сахарного диабета не использовалась широко известная стрептозотоциновая модель сахарного диабета?

2. Почему при большом разнообразии современных гипогликемических препаратов в качестве препарата сравнения был выбран именно метформин? Тем

более, что в ходе экспериментов метформин ожидаемо проявил гипогликемическое действие, а изучаемая композиция – нет.

3. При изучении влияния композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на биохимические параметры сыворотки крови самцов мышей после теста «принудительное плавание» проводится сравнение со смесью экдистена и урсоловой кислоты как предполагаемых активных веществ в композиции экстрактов. В этой связи, по мнению автора, не являлось бы целесообразным определять наличие этих веществ в крови животных после применения композиции (например, хроматографическими методами), чтобы подтвердить их наличие в организме?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационной работы Киселёвой Дарьи Александровны содержит исчерпывающую и хорошо иллюстрированную информацию по основным позициям выполненного исследования. В нём обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, четко определены новизна и практическая значимость работы, изложены основные положения диссертационной работы. Представленные таблицы способствуют лёгкому восприятию результатов исследования.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из которых 3 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для фармакологии, по экспериментальному

обоснованию перспективности применения композиции экстрактов левзеи и шрота
клюквы для восстановления и поддержания метаболических процессов организма
после нагрузок и снижающих негативные последствия последних.

По актуальности, новизне, методическому уровню, объему и достоверности
полученных результатов, научной и практической значимости диссертация
Киселёвой Д.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых
степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации
№ 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.

Диссертация и отзыв заслушаны, обсуждены и одобрены на заседании
кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения российской Федерации, протокол заседания № 2 от «7» февраля
2024 г.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой фармакологии
имени профессора В.М. Брюханова
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России
доктор биологических наук,
доцент



Жариков Александр Юрьевич

Адрес: ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России,
656038, Российская Федерация, г. Барнаул, проспект Ленина, 40
тел. +7 (3852) 566-800,
e-mail: rector@asmu.ru

Подпись д.б.н., доцента Жарикова А.Ю. заверяю
Учёный секретарь ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, к.м.н.

 2024 г.



Жарикова Наталья Михайловна